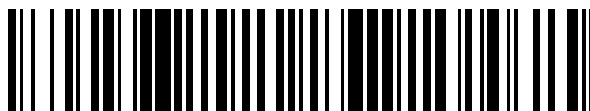


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 068**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09761400 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2294062**

54 Título: **4-(Indazolil)-1,4-dihidropiridinas sustituidas y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

09.06.2008 EP 08010422

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2013

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;
TEUSCH, NICOLE y
ENGEL, KAREN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 068 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

4-(Indazolil)-1,4-dihidropiridinas sustituidas y procedimientos de uso de las mismas

La presente invención se refiere a derivados de 4-(indazolil)-1,4-dihidropiridina novedosos que tienen actividad inhibidora de proteína tirosina cinasa, a un procedimiento para la preparación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o de afecciones mediadas por c-Met, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

El cáncer es una de las enfermedades ampliamente extendidas más comunes. Más de 4,4 millones de personas en todo el mundo se diagnosticaron de cáncer de mama, de colon, de ovario, de pulmón o de próstata en 2002, y más de 2,5 millones de personas murieron de estas enfermedades devastadoras (Globocan 2002 Report, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>). Solo en los Estados Unidos, en 2005 se pronosticaron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por cáncer. La mayoría de estos nuevos casos era de suponer que fuesen cánceres del colon (~100.000), del pulmón (~170.000), de mama (~210.000) y de próstata (~230.000). Se prevé que tanto la incidencia como la prevalencia del cáncer se incrementará en aproximadamente el 15% durante los próximos diez años, reflejando una tasa de crecimiento promedio 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).

Existen muchos modos en los que pueden desarrollarse los cánceres, lo cual es una de las razones por las que su terapia es difícil. Un modo es la transformación de células por oncoproteínas, que surgen a partir de proteínas celulares normales por mutaciones genéticas, que dan como resultado una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas a partir de la que se deriva una serie de oncoproteínas son las tirosina cinasas (por ejemplo src cinasa) y en particular los receptores con actividad tirosina cinasa (RTK). En las dos últimas décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por receptores con actividad tirosina cinasa (RTK) en la regulación del crecimiento celular en mamíferos. Recientemente, se han logrado resultados clínicos con inhibidores de moléculas pequeñas selectivos de tirosina cinasas como agentes antitumorígenicos.

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

La proteína Met celular es una proteína transmembrana heterodimérica sintetizada como un precursor de 190 kd de cadena sencilla [G.A. Rodrigues et al., Mol. Cell Biol. Rodrigues et al., Mol. Cell Biol. 11: 2962-70 (1991)]. El precursor se escinde intracelularmente después del residuo aminoacídico 307 para formar la cadena α de 50 kD y la cadena β de 145 kd, que están conectadas por enlaces disulfuro. La cadena α es totalmente extracelular, mientras que la cadena β se extiende por la membrana plasmática. La cadena α está compuesta por un dominio N-terminal de unión, que junto con la cadena β media la unión de ligandos. El resto del ectodominio de la cadena α está compuesto por un dominio rico en cisteína y cuatro dominios de inmunoglobulina y se continua por la región transmembrana y el dominio intracelular. El dominio intracelular contiene un dominio yuxtamembrana, el dominio cinasa y un dominio C-terminal, que median la señalización cadena abajo. Después de la unión a ligando, se induce una dimerización del receptor y el dominio de cinasa se activa por una cascada de etapas de autofosforilación de tirosina en la región yuxtamembrana (Y1003), el bucle de activación de cinasa (Y1234 e Y1235) y el dominio carboxilo terminal (Y1349 e Y1356). Las Y1349 e Y1356 fosforiladas comprenden el sitio de acoplamiento multisustrato para la unión a proteínas adaptadoras necesarias para la señalización cadena abajo de c-Met [C. Ponzetto et al., Cell 77: 261-71 (1994)]. Uno de los sustratos más cruciales para señalización de c-Met es la proteína Gab1 adaptadora de formación de estructura, que se une bien a Y1349 o a Y1356 por medio de un sitio de unión a fosfotirosina inusual (llamado mbs: sitio de unión a met) que produce una señal intracelular única prolongada. Otro sustrato importante es la proteína adaptadora Grb2. Dependiendo del contexto celular, estos adaptadores median la activación de diversas rutas de señales intracelulares como las vías de señalización ERK/MAPK, PI3K/Akt, Ras, JNK, STAT, NF κ B and β -catenina.

c-Met se activa de forma característica por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor dispersor y sus variantes de corte y empalme, que es el 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. Está compuesto por un dominio amino terminal seguido por cuatro dominios kringle y un dominio de homología de serina proteasa, que no es enzimáticamente activo. De forma similar a c-Met, HGF se sintetiza como un precursor de cadena individual inactiva (pro-HGF), que se escinde extracelularmente por serina proteasas (por ejemplo activadores de plasminógeno y factores de coagulación) y se convierten en un heterodímero de cadenas α y β activo unido por enlaces disulfuro. HGF se une a los proteoglicanos de heparán sulfato con alta afinidad, que se mantienen principalmente asociados con la matriz extracelular y limitan su difusión. Los análisis de la estructura cristalina indican que HGF forma un dímero que, tras la unión a c-Met induce dimerización del receptor.

HGF se expresa por células mesenquimales, y su unión a c-Met, que se expresa ampliamente en particular en células epiteliales, dando como resultado efectos pleiotrópicos en una diversidad de tejidos incluyendo células

epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas. Los efectos incluyen, de forma general, uno o todos los siguientes fenómenos: i) estimulación de mitogénesis; HGF se identificó por su actividad mitogénica en hepatocitos; ii) estimulación de invasión y migración; en un enfoque experimental independiente, HGF se identificó como factor dispersor basado en su inducción de motilidad celular ("dispersión"); y iii) estimulación de morfogénesis (tubulogénesis). HGF induce la formación de túbulos ramificados a partir de células de riñón caninas en una matriz de colágeno. Además, la evidencia de ratones genéticamente modificados y de experimentos de cultivos celulares indican que c-Met actúa como un receptor de supervivencia y protege las células de 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 procedimientos biológicos por HGF da como resultado un programa genético específico denominado "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 el hígado y para la migración direccional de mioblastos a partir de los somitas de los miembros. La disrupción genética de los genes c-Met o HGF da como resultado fenotipos idénticos que muestran su interacción única. El papel fisiológico de c-Met/HGF en el organismo adulto no se comprende tan bien, pero la evidencia experimental sugiere que están implicados en la curación de heridas, la regeneración de tejidos, la hemopoyesis y la homeostasia de los tejidos.

La identificación de la oncoproteína TPR-MET fue una primera pista de que c-Met podía desempeñar una función en la tumorigénesis. Otras evidencias sustanciales se derivan de una serie de diferentes enfoques experimentales. La sobreexpresión de c-Met o de HGF en células humanas y murinas induce tumorigenicidad y un fenotipo metastásico cuando se expresa en ratones atímicos. La sobreexpresión transgénica de c-Met o HGF induce tumorigénesis en ratones.

Lo más curioso es que las mutaciones sin sentido de c-Met o las mutaciones que activan el receptor se han identificado en carcinomas de riñón papilares esporádicos y hereditarios (HPRC) así como en otros tipos de cáncer como cánceres de pulmón, gástricos, de hígado, de cabeza y cuello, ovárico y de cerebro. De forma significativa, mutaciones c-Met específicas en familias de HPRC se separaron con enfermedad, formando un eslabón casual entre activación de c-Met y cáncer humano [L. Schmidt et al., *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar et al., *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]. Se localizan mutaciones de activación con las actividades transformadoras más fuertes en el bucle de activación (D1228N/H y Y1230H/D/C) y en el bucle P+1 adyacente (M1250T). Se han encontrado mutaciones adicionales más débiles cerca del bucle catalítico y dentro del lóbulo A del dominio cinasa. Además, se han observado algunas mutaciones en el dominio yuxtamembrana de c-Met en tumores de pulmón que no activan directamente la cinasa, pero que estabilizan la proteína volviéndola resistente a la ubiquitinación y a 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)]. De forma interesante, mutaciones somáticas de c-Met están asociadas con mayor agresividad y metástasis extensiva en diversos cánceres. Aunque la frecuencia de mutaciones en la línea germinal y de mutaciones somáticas es baja (por debajo del 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. La activación paracrina se ha observado en tumores que se derivan de células mesenquimales, como 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 observa en carcinomas del colon, páncreas, estómago, mama, próstata, ovario e hígado. La sobreexpresión puede surgir, por ejemplo, por amplificación genética como se observa en líneas celulares tumorales gástricas y de pulmón. Muy recientemente, se detectó sobreexpresión de c-Met en líneas celulares tumorales pulmonares que adquieren resistencia al inhibidor de receptor de EGF [J.A. Engelmann et al., *Science* 316: 1039-1043 (2007)]. Algunos tumores epiteliales que sobreexpresan c-Met también coexpresan HGF, dando como resultado un bucle estimulador autocrino c-Met/HGF y por lo tanto eludiendo la necesidad de HGF derivado de células del estroma.

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

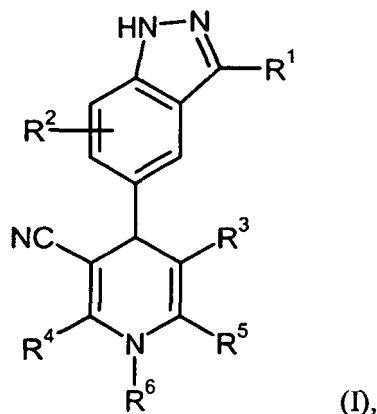
En resumen, se han llevado a cabo un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan c-Met como una importante diana para el cáncer y puede comprobarse un listado exhaustivo en <http://www.vai.org/met> [C. Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-25 (2003)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar la señalización de Met aberrante en tumores humanos que incluyen antagonistas de HGF e inhibidores moleculares pequeños, entre otros. Una serie de inhibidores moleculares pequeños están actualmente en desarrollo clínico, tales como ARQ-197 (Arqule), XL-880 (Exelixis) y PH-2341066 (Pfizer); se han revisado recientemente [J.J. Cui, *Expert Opin. Ther. Patents* 17: 1035-45 (2007)].

El problema técnico a solucionar de acuerdo con la presente invención puede apreciarse, por tanto, en proporcionar compuestos alternativos que tengan una actividad inhibitoria sobre la cinasa c-Met, ofreciendo así nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met, en particular, cáncer y otras enfermedades

proliferativas.

Derivados de 1,4-dihidropiridina que tienen un sustituyente heteroarilo bicíclico y el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se han descrito en los documentos EP 0 450 420-A2, EP 0 555 657-A1, EP 0 622 368-A1 y EP 0 630 895-A1. Otros derivados de 4-heteroaril-1,4-dihidropiridina para el tratamiento de enfermedades se han divulgado más recientemente en los documentos WO 2004/033444-A1, WO 2005/016885-A2, WO 2006/066011-A2 y WO 2007/051062-A2. En el ínterin, en el documento WO 2008/071451-A1 se han descrito compuestos del tipo 1,4-dihidropiridina con actividad inhibidora de la cinasa c-Met.

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



10

en la que

R^1 es un grupo de la fórmula $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)-R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-OR^{13}$, $-S(=O)_n-R^{14}$ o $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, en la que

n es 0, 1 o 2,

15 R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

y

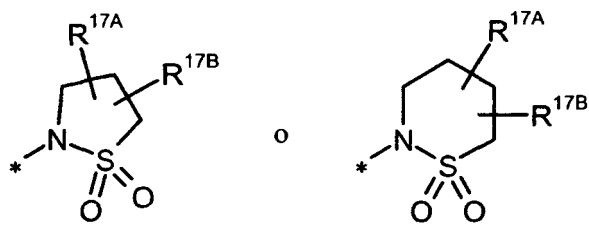
(ii) dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquilamino (C_1-C_4)carbonilo, di-alquilamino (C_1-C_4)carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde dichos sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_7), 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

R^9 es alquilo (C_1-C_6),

R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

35 o

R^{11} y R^{12} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO_2 al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

y

R^{17A} y R^{17B} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo (C₁-C₄),

5 R^{15} y R^{16} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que

10 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆), y

15 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

20 en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆),

o

25 R^{15} y R^{16} 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 N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆),

R^2 es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo,

R^3 es ciano o un grupo de la fórmula $-C(=O)-OR^{18}$ o $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, en la que

30 R^{18} es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o es cicloalquilo (C₄-C₇),

y

R^{19} y R^{20} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇),

R^4 es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro, o es ciclopropilo o amino,

35 R^5 es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en los que

40 (i) dicho sustituyente alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

y

(ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos

adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

o

- 5 R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo.

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

Salas para el objeto 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).

- 15 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.

- 20 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 de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas, tales como, de forma ilustrativa y preferente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidipropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dibencilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, dihidroabietilamina, arginina, lisina y etilendiamina.

- 25 Hidratos de los compuestos de la invención o de 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 de sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

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

- 35 Se apreciará también que cuando estén presentes dos o más centros asimétricos en los compuestos de la invención, con frecuencia serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan las realizaciones preferentes. Se pretende que los estereoisómeros puros, los diastereómeros puros y los enantiómeros puros, y las mezclas de los mismos, estén dentro del alcance de la invención.

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

- 40 Todos los isómeros, bien sean separados, puros, parcialmente puros, o bien estén en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichos isómeros se pueden llevar a cabo con procesos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden separar mezclas diastereoméricas en isómeros individuales por procedimientos cromatográficos de cristalización, y se pueden separar racematos en los enantiómeros respectivos bien por procedimientos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

Además, todas las formas tautómeras posibles de los compuestos descritos anteriormente están incluidas de acuerdo con la presente invención.

A no ser que se indique en contra, las siguientes definiciones son de aplicación para los sustituyentes y residuos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones.

- 50 Alquilo en general representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo. La misma definición es de

aplicación a radicales como alcoxi, alquilamino y similares.

Alcoxi de forma ilustrativa y preferente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y *terc*-butoxi. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcocarbonilo.

5 Alcoxycarbonilo de forma ilustrativa y preferente representa metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

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

10 Dialquilamino en general representa un radical amino que tiene dos residuos alquilo seleccionados de forma independiente unidos al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino. Lo mismo se aplica a radicales tales como dialquilaminocarbonilo.

Monoalquilaminocarbonilo de forma ilustrativa y preferente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y *terc*-butilaminocarbonilo.

15 Dialquilaminocarbonilo de forma ilustrativa y preferente representa *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.

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

25 Heterocicloalquilo en general representa un radical heterocíclico saturado mono o bicíclico que tiene un total de 4 a 7, preferentemente 4 a 6 átomos de anillo, incluyendo 3 a 6, preferentemente 3 a 5 átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂, sistema de anillo que puede estar unido a través de un átomo de carbono o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos no limitantes incluyen azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahydrofuranilo, tiolano, sulfolano, 1,3-dioxolano, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotioperano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 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 particular a radicales heterocicloalquilo monocíclicos de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tales como, de forma ilustrativa y preferente, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolano, pirrolidino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

35 Heteroarilo en general representa un radical heterocíclico aromático mono o bicíclico que tiene un total de 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 2 a 9, átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S, sistema de anillo que puede estar unido a través de un átomo de carbono o, si es posible, a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos no limitantes incluyen furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino, benzofuranilo, benzotieno, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridino, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazino, imidazopiridino, pirazolopiridino, pirrolopirimidino. Se da preferencia a radicales heteroarilo de 6 miembros que tienen hasta 2 átomos de nitrógeno, tales como piridilo, pirimidilo, piridazino y pirazino, y a radicales heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tales como, de forma ilustrativa y preferente, tienilo, furilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo.

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

Oxo representa un átomo de oxígeno doblemente unido.

50 En el presente documento, por cuestiones de simplicidad, se da preferencia al uso del lenguaje en singular sobre el lenguaje en plural, aunque por lo general se pretende incluir el lenguaje en plural si no se indica lo contrario. 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)" pretende incluir el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad, así como la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

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

R¹ es un grupo de la fórmula -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)-R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -OR¹³, -S(=O)_n-R¹⁴ o -SO₂-NR¹⁵R¹⁶, en la que

n es 0 o 2,

R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

5 R⁸, R¹⁰, R¹², R¹³ y R¹⁴ está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

10 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

15 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

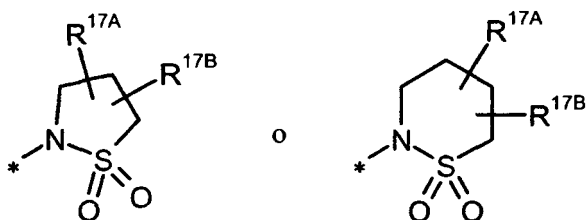
20 en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

R⁹ es alquilo (C₁-C₄),

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

25 R¹¹ y R¹² están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO₂ al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

y

R^{17A} y R^{17B} son, de forma independiente, hidrógeno o metilo,

30 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

R¹⁶ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

35 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

40 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6

miembros,

en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

o

R¹⁵ y R¹⁶ 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 N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

R² es hidrógeno, fluoro o cloro,

R³ es ciano o un grupo de la fórmula -C(=O)-OR¹⁸ o -C(=O)-NR⁹R²⁰, en la que

R¹⁸ es alquilo (C₁-C₄),

y

R¹⁹ y R²⁰ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄),

R⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro, o es amino,

R⁵ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro o con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que

(i) dicho sustituyente alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y

(ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

o

R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

En una realización preferente adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R² es hidrógeno o fluoro.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R³ es ciano.

En otra realización igualmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R⁴ es metilo, difluorometilo, trifluorometilo o amino.

En otra realización igualmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R⁶ es hidrógeno o metilo.

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

R¹ es un grupo de la fórmula -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)-R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -OR¹³, -S(=O)_nR¹⁴ o -SO₂-NR¹⁵R¹⁶, en las que

n es 0 o 2,

R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

5 R⁸, R¹⁰, R¹², R¹³ y R¹⁴ está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

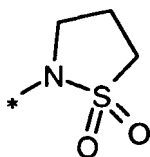
10 (ii) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez
15 opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R⁹ es metilo o etilo,

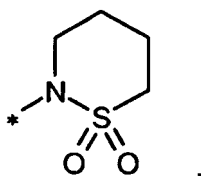
R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo,

o

20 R¹¹ y R¹² están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO₂ al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



o



25 en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

R¹⁶ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

30 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

35 dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros,

(ii) en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y

dietilamino,

o

5 R^{15} y R^{16} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R^2 es hidrógeno o flúoro,

R^3 es ciano,

10 R^4 es metilo, trifluorometilo o amino,

R^5 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

15 (i) dicho sustituyente alcoxi (C_1-C_4) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

(ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C_1-C_4) y di-alquilamino (C_1-C_4) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y etoxi,

20 o

R^5 es cicloalquilo (C_3-C_6) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúoro, metilo, etilo, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

25 R^6 es hidrógeno o metilo.

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

R^1 es un grupo de la fórmula $-NR^7R^8$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-OR^{13}$ o $-S(=O)_n-R^{14}$, en las que

n es 0 o 2,

30 R^7 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

R^8 , R^{12} , R^{13} y R^{14} está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

35 (i) dichos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

(ii) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros,

40 en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

y

45 R^{11} es hidrógeno o metilo,

R² es hidrógeno o fluoro,

R³ es ciano,

R⁴ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R⁵ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

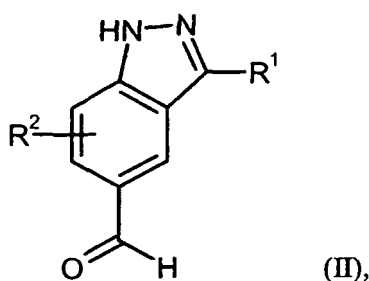
5 y

R⁶ es hidrógeno.

Las definiciones de residuos indicadas de forma específica en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de residuos también se reemplazan según se desee por definiciones de residuos de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los residuos. Se prefieren de forma particular combinaciones de dos o más de los intervalos anteriormente preferentes.

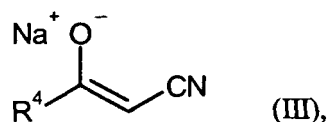
En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), en la que R⁶ es hidrógeno, caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un aldehído de fórmula (II)



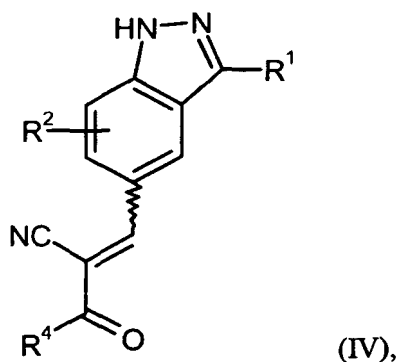
15 en la que R¹ y R² tienen los significados descritos antes,

en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante, con un cianoenolato de fórmula (III)



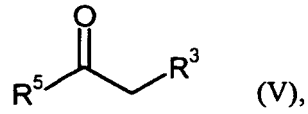
en la que R⁴ tiene el significado descrito antes,

20 para dar un compuesto de fórmula (IV)



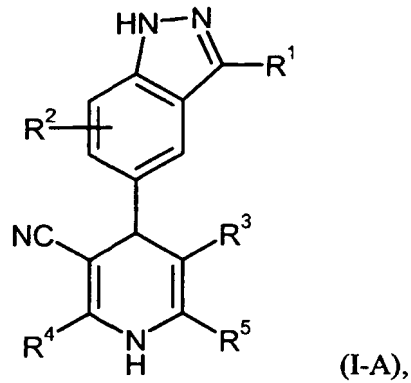
en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados descritos antes,

y, seguidamente, el anterior se condensa con un compuesto de fórmula (V)

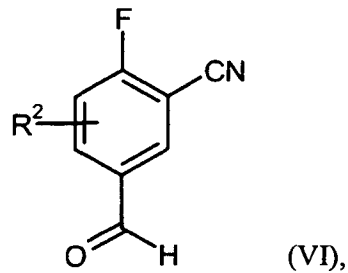


en la que R^3 y R^5 tienen los significados descritos antes,

en presencia de una fuente de amoníaco tal como acetato amónico para dar el compuesto de fórmula (I-A)

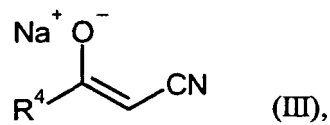


- 5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados descritos antes, o [B] se hace reaccionar un aldehído de fórmula (VI)



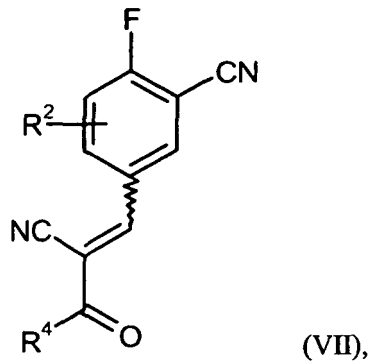
en la que R^2 tiene el significado descrito antes,

- 10 en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante con un cianoenolato de fórmula (III)

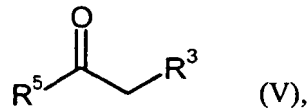


en la que R^4 tiene el significado descrito antes,

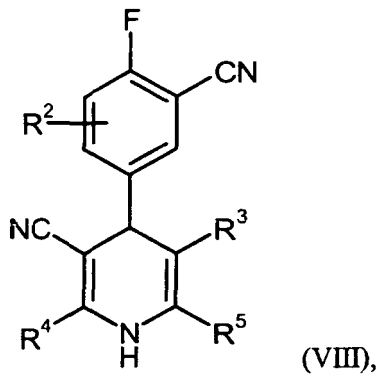
para dar un compuesto de fórmula (VII)



en la que R² y R⁴ tienen los significados descritos antes,
seguidamente, el anterior se condensa con un compuesto de fórmula (V)

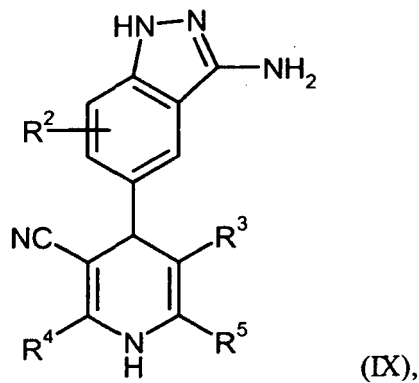


5 en la que R³ y R⁵ tienen los significados descritos antes,
en presencia de una fuente de amoníaco tal como acetato amónico para dar un compuesto de fórmula (VIII)

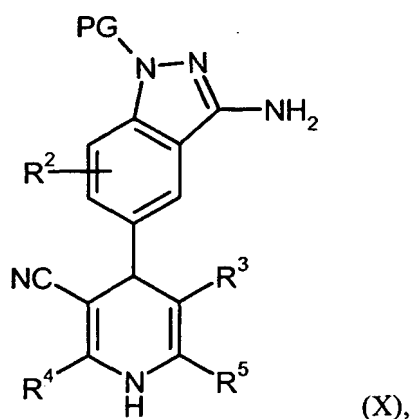


en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,

10 a continuación, el compuesto de fórmula (VIII) se trata con hidrazina para proporcionar el 3-aminoindazol de fórmula (IX)



en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,
seguidamente, se convierte por procedimientos convencionales en el derivado N'-protegido de fórmula (X)

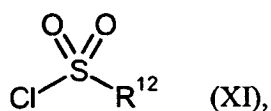


en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,

y

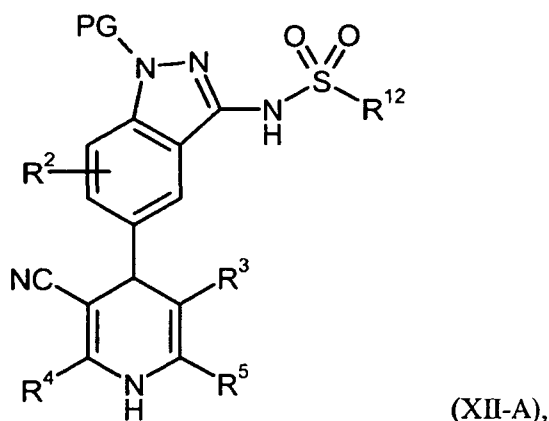
5 PG representa un grupo protector de indazol adecuado, preferentemente *tert*-butoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o *p*-metoxibencilo,

y se trata con un cloruro de sulfonilo de fórmula (XI)



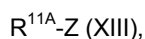
en la que R¹² tiene el significado descrito antes,

en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (XII-A)



10

en la que PG, R², R³, R⁴, R⁵ y R¹² tienen los significados descritos antes,
opcionalmente seguido por N-alkilación con un compuesto de fórmula (XIII)



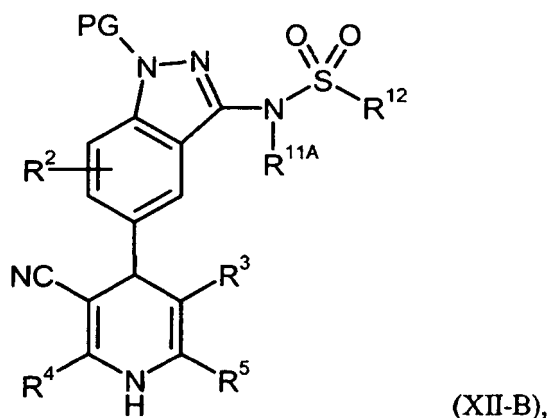
en la que

15 R^{11A} representa alquilo (C₁-C₆)

y

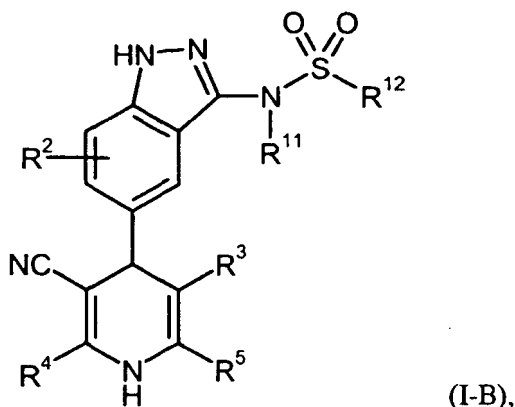
Z representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato o tosilato,

en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (XII-B)



en la que PG, R², R³, R⁴, R⁵, R^{11A} y R¹² tienen los significados descritos antes,

y, finalmente, los compuestos resultantes de fórmula (XII-A) y (XII-B), respectivamente, se desprotegen por procedimientos convencionales para dar el compuesto de fórmula (I-B)



5

en la que R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹ y R¹² tienen los significados descritos antes,

seguido opcionalmente, cuando sea apropiado, por (i) separar los compuestos (I-A) y (I-B) así obtenidos en sus enantiómeros y/o diastereómeros respectivos, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) convertir los compuestos (I-A) y (I-B) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por tratamiento con los disolventes y/o ácidos o bases correspondientes.

10

Las etapas de proceso (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (I-A), (VI) + (III) → (VII) y (VII) + (V) → (VIII) se llevan a cabo por lo general en un disolvente inerte a una temperatura que varía de +20 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente a presión atmosférica.

15

Disolventes inertes adecuados para este fin son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos tales como as hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, halohidrocarburos 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, piridina o ácido acético. Igualmente es posible usar mezclas de estos disolventes. Las reacciones (II) + (III) → (IV) y (VI) + (III) → (VII) se llevan a cabo preferentemente en diclorometano, tolueno, etanol o isopropanol a la temperatura de reflujo respectiva a presión atmosférica, y las reacciones (IV) + (V) → (I-A) y (VII) + (V) → (VIII) se llevan a cabo preferentemente en etanol o isopropanol también a temperatura de reflujo a presión atmosférica.

20

Las reacciones (II) + (III) → (IV) y (VI) + (III) → (VII) puede tener lugar ventajosamente en presencia de un ácido, de una combinación de ácido/base y/o de un agente deshidratante tal como, por ejemplo, tamices moleculares. Ejemplos de ácidos adecuados son ácido acético, ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; bases adecuadas son, en particular, piperidina o piridina.

25

Las fuentes adecuadas de amoníaco para las reacciones (IV) + (V) → (I-A) y (VII) + (V) → (VIII) son, por ejemplo, formiato amónico, acetato amónico, cloruro amónico o hidrogenosulfato amónico; se da preferencia a acetato amónico [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].

La formación de 3-aminoindazol en la etapa de proceso (VIII) → (IX) se lleva a cabo de forma general empleando un exceso de hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *tert*-butanol, o en una mezcla de los mismos con agua a una temperatura en el intervalo de +20 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente a presión atmosférica. También se pueden usar sales de hidrazina para la conversión en presencia de una base de amina auxiliar tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina.

La introducción y retirada del grupo protector de indazol PG en las etapas de proceso (IX) → (X) y (XII-A)/(XII-B) → (I-B), respectivamente, se lleva a cabo de forma general por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica [véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky and A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984]. Preferentemente, en los procesos anteriores como grupo protector se usa *tert*-butoxicarbonilo (Boc), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o *p*-metoxibencilo (PMB). La retirada de estos grupos se lleva a cabo preferentemente por 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, que la retirada se lleve a cabo sin un disolvente inerte adicional. Cuando se usa el grupo SEM para la protección de indazol, la separación se puede llevar a cabo de forma alternativa por tratamiento con una fuente de fluoruro tal como fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano.

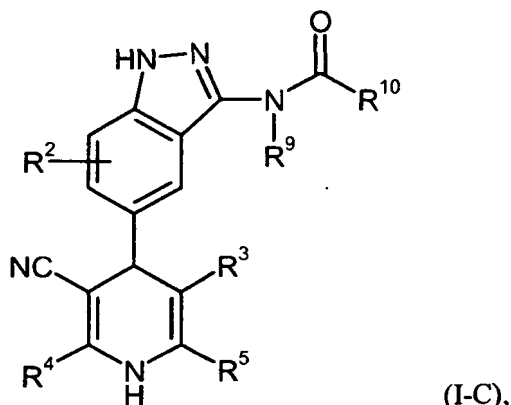
Disolventes inertes para las etapas de proceso (X) + (XI) → (XII-A) y (XXH-A) + (XIII) → (XII-B) son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, metil *tert*-butil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de dichos disolventes. Se emplean preferentemente diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

Bases adecuadas para las etapas de proceso (X) + (XI) → (XII-A) y (XII-A) + (XIII) → (XII-B) 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 sódico o potásico, alcóxidos alcalinos con impedimento estérico tales como *tert*-butóxido sódico o potásico, amidas alcalinas con impedimento estérico tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Se usan preferentemente carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o trietilamina.

Las reacciones (X) + (XI) → (XII-A) y (XII-A) + (XIII) → (XII-B) se llevan a cabo generalmente a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferentemente a 0 °C a +80 °C.

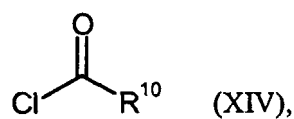
En la etapa de alquilación (XII-A) + (XIII) → (XII-B), puede ser ventajoso en algunos casos la protección temporal del nitrógeno de dihidropiridina por ejemplo, por un grupo acetilo, para evitar la doble *N*-alquilación (a no ser que se pretenda otra cosa, compárense los procedimientos de preparación [C] y [D] descritos a continuación).

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula (I-C)



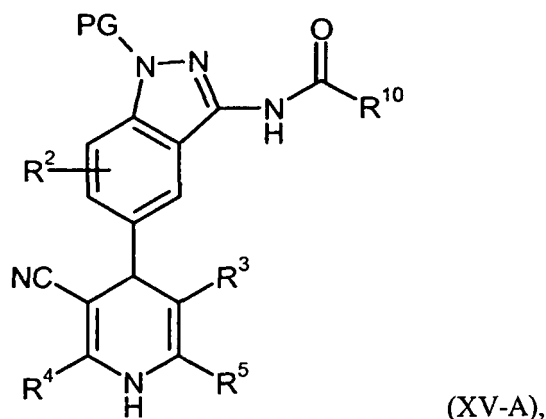
en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen los significados descritos antes,

se pueden preparar de forma análoga a la secuencia de reacción (X) → (XII-A) → (XII-B) → (I-B) descrita antes por acilación del compuesto de fórmula (X) con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula (XIV)

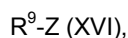


en la que R^{10} tiene el significado descrito antes,

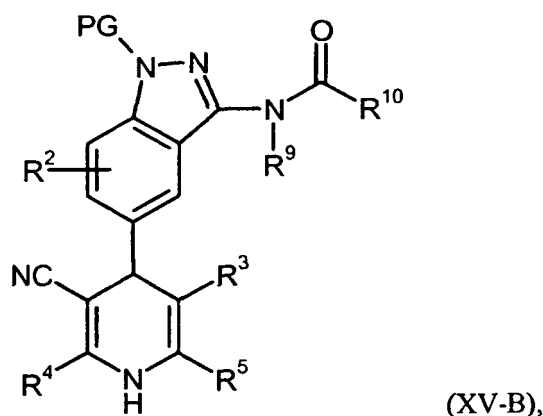
en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (XV-A)



- 5 en la que PG, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} tienen los significados descritos antes, seguida por *N*-alquilación con un compuesto de fórmula (XVI)



- 10 en la que R^9 y Z tienen los significados descritos antes, en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (XV-B)



en la que PG, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen los significados descritos antes,

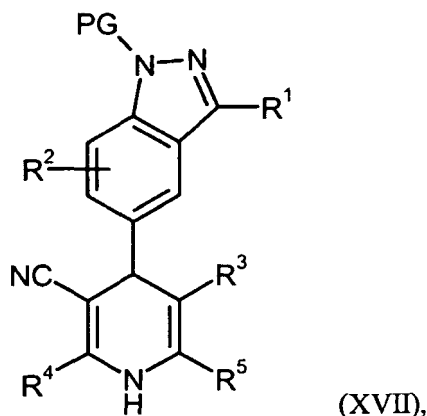
y posterior retirada del grupo protector PG usando procedimientos convencionales.

- 15 Para las etapas (X) + (XIV) \rightarrow (XV-A) y (XV-A) + (XVI) \rightarrow (XV-B), se aplican de forma análoga los parámetros de reacción tales como disolventes, bases y temperaturas descritos para las reacciones (X) + (XI) \rightarrow (XII-A) y (XII-A) + (XIII) \rightarrow (XII-B).

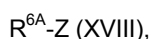
- 20 En la etapa de alquilación (XV-A) + (XVI) \rightarrow (XV-B), la protección temporal del nitrógeno de dihidropiridina por, por ejemplo, un grupo acetilo puede de nuevo ser ventajosa para evitar la doble *N*-alquilación (a no ser que se pretenda lo contrario, compárense los procedimientos [C] y [D] descritos a continuación).

Los compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo, se pueden preparar

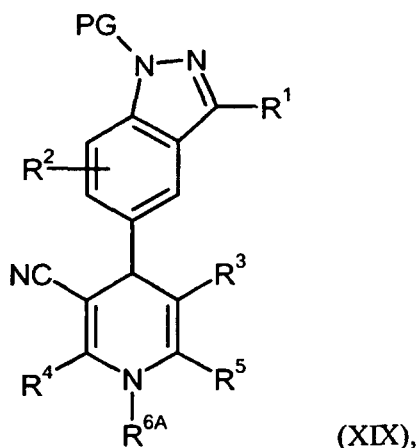
[C] a partir del compuesto de fórmula (I-A) convirtiendo en primer lugar el anterior por procedimientos convencionales en el derivado protegido de indazol de la fórmula (XVII)



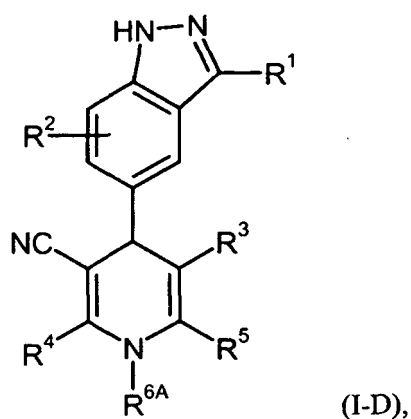
- 5 en la que PG, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes, seguido por N-alquilación con un compuesto de fórmula (XVIII)



- 10 en la que Z tiene el significado descrito antes,
y
R^{6A} representa alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,
en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX)



- 15 en la que PG, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R^{6A} tienen los significados descritos antes, y posterior retirada del grupo protector PG usando procedimientos convencionales para dar el compuesto de fórmula (I-D)

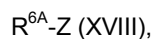


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{6A} tienen los significados descritos antes,

o

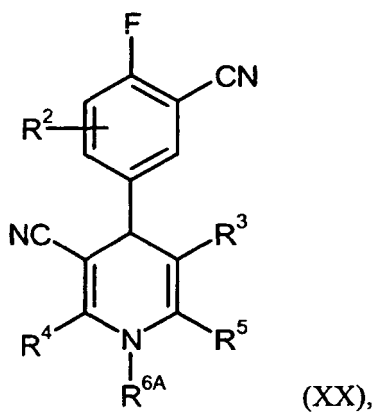
[D] a partir del compuesto de fórmula (VIII) por *N*-alquilación con el compuesto de fórmula (XVIII)

5



en la que R^{6A} y Z tienen los significados descritos antes,

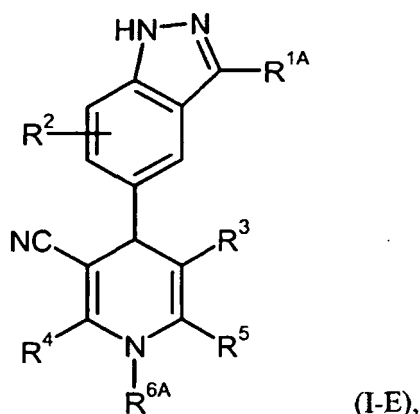
en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (XX)



10

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{6A} tienen los significados descritos antes,

seguido por otras transformaciones análogas a las secuencias de reacción (VIII) \rightarrow (X) \rightarrow (I-B) y (X) \rightarrow (I-C) descritas antes para dar el compuesto de fórmula (I-E)



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{6A} tienen los significados descritos antes, y

R^{1A} representa un grupo de la fórmula $-NR^9-C(=O)-R^{10}$ o $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$ como se ha definido antes.

5 Para las etapas (XVII) + (XVIII) \rightarrow (XIX) y (VIII) + (XVIII) \rightarrow (XX), se emplean de forma similar los parámetros de reacción tales como disolventes, bases y temperaturas descritos para la reacción (XII-A) + (XIII) \rightarrow (XII-B).

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es ciano y ambos R^4 y R^5 representan ciclopropilo o un residuo alquilo (C_1-C_4) idéntico [es decir, compuestos de fórmula (I) que tienen una subestructura de 1,4-dihidropiridina simétrica], se pueden preparar de forma alternativa

[E] condensando el aldehído de fórmula (II) en presencia de un ácido con dos equivalentes del compuesto (XXI)

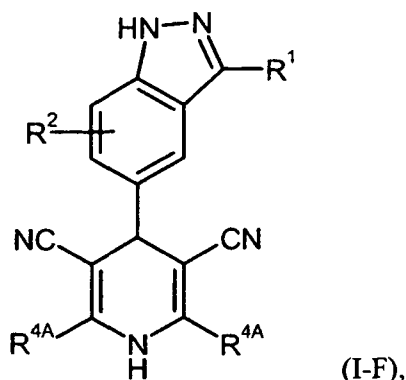


10

en la que

R^{4A} representa alquilo (C_1-C_4) o ciclopropilo,

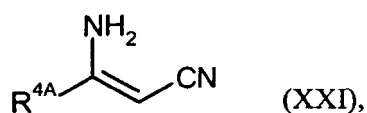
para dar el compuesto de fórmula (I-F)



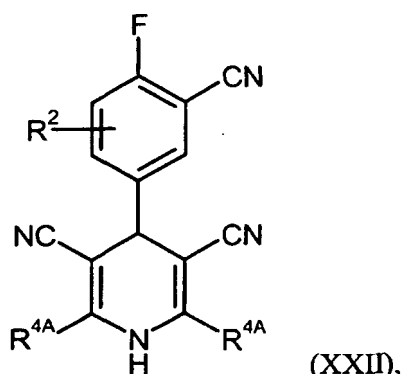
15 en la que R^1 , R^2 y R^{4A} tienen los significados descritos antes,

o

[F] condensando el aldehído de fórmula (VI) en presencia de un ácido con dos equivalentes del compuesto (XXI)

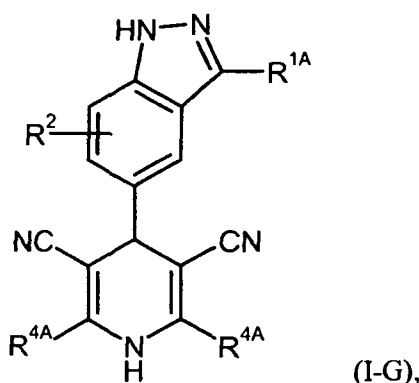


en la que R^{4A} tiene el significado descrito antes,
para proporcionar un compuesto de fórmula (XXII)



en la que R² y R^{4A} tienen los significados descritos antes,

- 5 que, a continuación, se somete a otras transformaciones análogas a las secuencias de reacción (VIII) → (X) → (I-B) y (X) → (I-C) descritas antes para dar el compuesto de fórmula (I-G)



en la que R² y R^{4A} tienen los significados descritos antes,

y

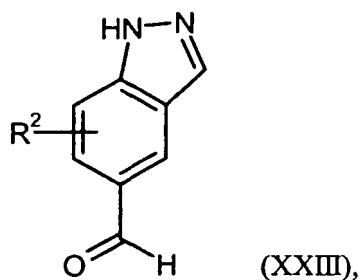
- 10 R^{1A} representa un grupo de la fórmula -NR⁹-C(=O)-R¹⁰ o -NR¹¹-SO₂-R² como se ha definido antes.

Las etapas de proceso (II) + (XXI) → (I-F) y (VI) + (XXI) → (XXII) se llevan a cabo normalmente en disolventes orgánicos práticos como alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o ácido acético. Igualmente, es posible usar mezclas de estos disolventes. Ejemplos de catalizadores ácidos adecuados para dichas reacciones son ácido acético, ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Preferentemente, se usa ácido acético simultáneamente como disolvente y catalizador ácido.

Las reacciones (II) + (XXI) → (I-F) y (VI) + (XXI) → (XXII) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +120 °C, preferentemente de +65 °C a +120 °C, a presión atmosférica.

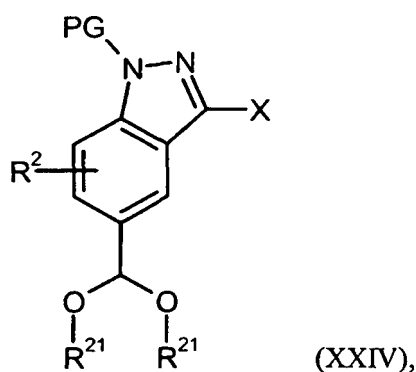
Los derivados de los compuestos de fórmula (I-F) y (I-G) que se alquilan en el nitrógeno de dihidropiridina con un residuo R^{6A}, como se ha definido antes, se pueden obtener sometiendo el compuesto de fórmula (I-F) o (XXII), respectivamente, a transformaciones similares a las descritas en las variantes de proceso [C] y [D].

Los compuestos de fórmula (II) se conocen por la bibliografía o se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles por adaptación de 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 de síntesis, el indazolil aldehído principal de fórmula (XXIII)



en la que R^2 tiene el significado descrito antes,

se halogena primero en la posición 3 y se convierte en el derivado diprotegido de fórmula (XXIV)



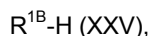
5 en la que PG y R^2 tienen los significados descritos antes,

X representa cloro, bromo o yodo,

y

R^{21} representa alquilo (C_1 - C_4), o ambos R^{21} residuos juntos forman un puente $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$,

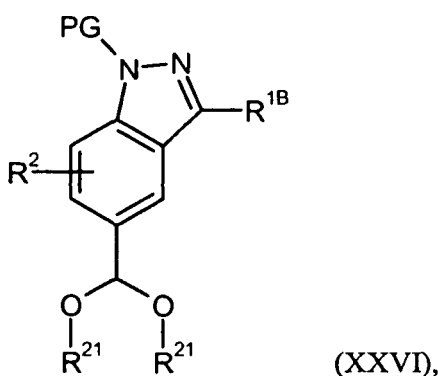
10 usando procedimientos convencionales, y el compuesto de fórmula (XXIV) se acopla entonces por medio de un catalizador de un metal de transición adecuado, preferentemente empleando catalizadores de cobre o de paladio, con un compuesto de fórmula (XXV)



15 en la que

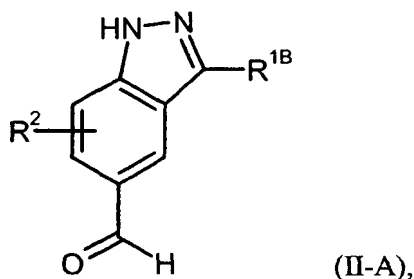
R^{1B} representa un residuo R^1 unido por N, O o S de la fórmula $-NR^7R^8$, $-OR^{13}$ o $-S(=O)_n-R^{14}$, respectivamente, como se ha definido antes,

para proporcionar un compuesto de fórmula (XXVI)



en la que PG, R^{1B}, R² y R²¹ tienen los significados descritos antes,

y finalmente los grupos protectores se retiran de forma secuencial o simultánea usando procedimientos convencionales para dar el indazolil aldehído 3 sustituido de fórmula (II-A)



5

en la que R^{1B} y R² tienen los significados descritos antes.

Disolventes inertes para la etapa de proceso (XXIV) + (XXV) → (XXVI) incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *tert*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y bis-(2-metoxietil) éter, o disolventes dipolares-apróticos tales como acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU). También es posible usar mezclas de estos disolventes. Disolventes preferentes son tolueno, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y mezclas de los mismos.

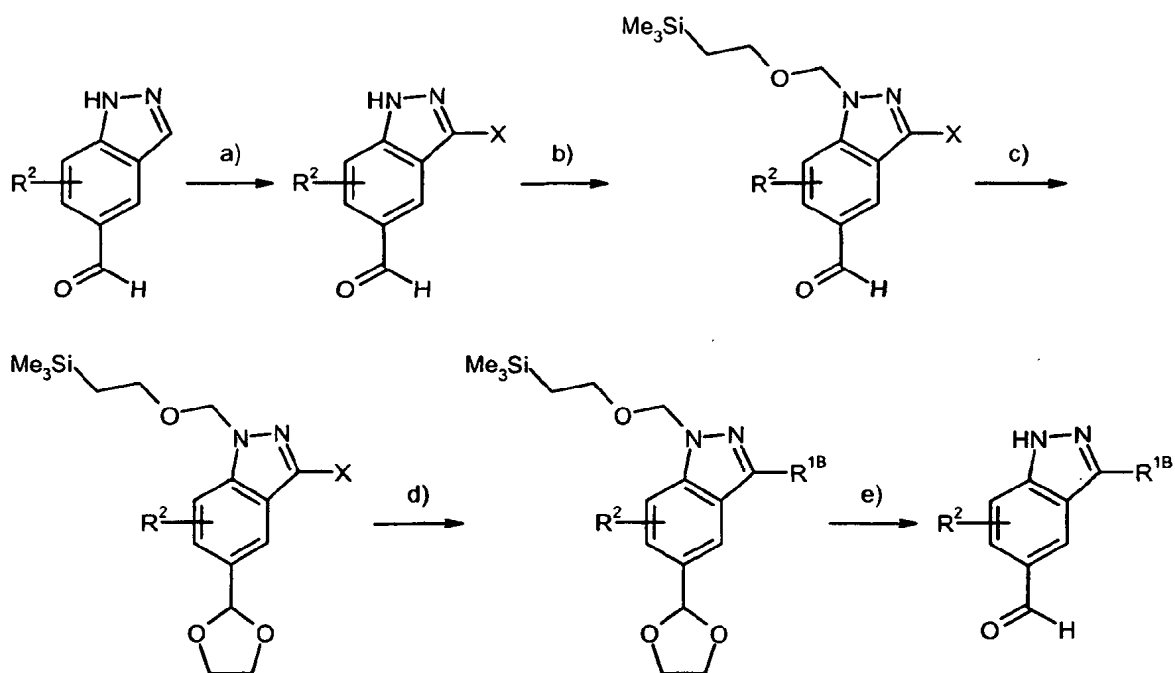
La reacción de acoplamiento (XXIV) + (XXV) → (XXVI) se lleva a cabo con ayuda de un catalizador de metal de transición. Son adecuados para este propósito en particular catalizadores de cobre, tales como yoduro de cobre(I), y catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbón activado, acetato de paladio(II), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), cloruro de bis(acetonitrilo)-paladio(II) o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II), opcionalmente en combinación con otros ligandos de fosfina tales como, por ejemplo, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase, por ejemplo, J. Hassan et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)].

La etapa de proceso (XXIV) + (XXV) → (XXVI) se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de +20 °C a +200 °C, preferentemente de +80 °C a +180 °C, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar esta reacción a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 5 x 10⁴ Pa a 5 x 10⁵ Pa). Además, dicha reacción se puede llevar a cabo ventajosamente por medio de irradiación con microondas concomitante.

Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VI), (XI), (XIII), (XIV), (XVI), (XVIII), (XXI), (XXIII) y (XXV) están disponibles de forma comercial, se conocen en la bibliografía, o se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles empleando procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes Esquemas 1-4 de síntesis. Más adelante, en la sección experimental que describe los Ejemplos, se presentan procedimientos más detallados.

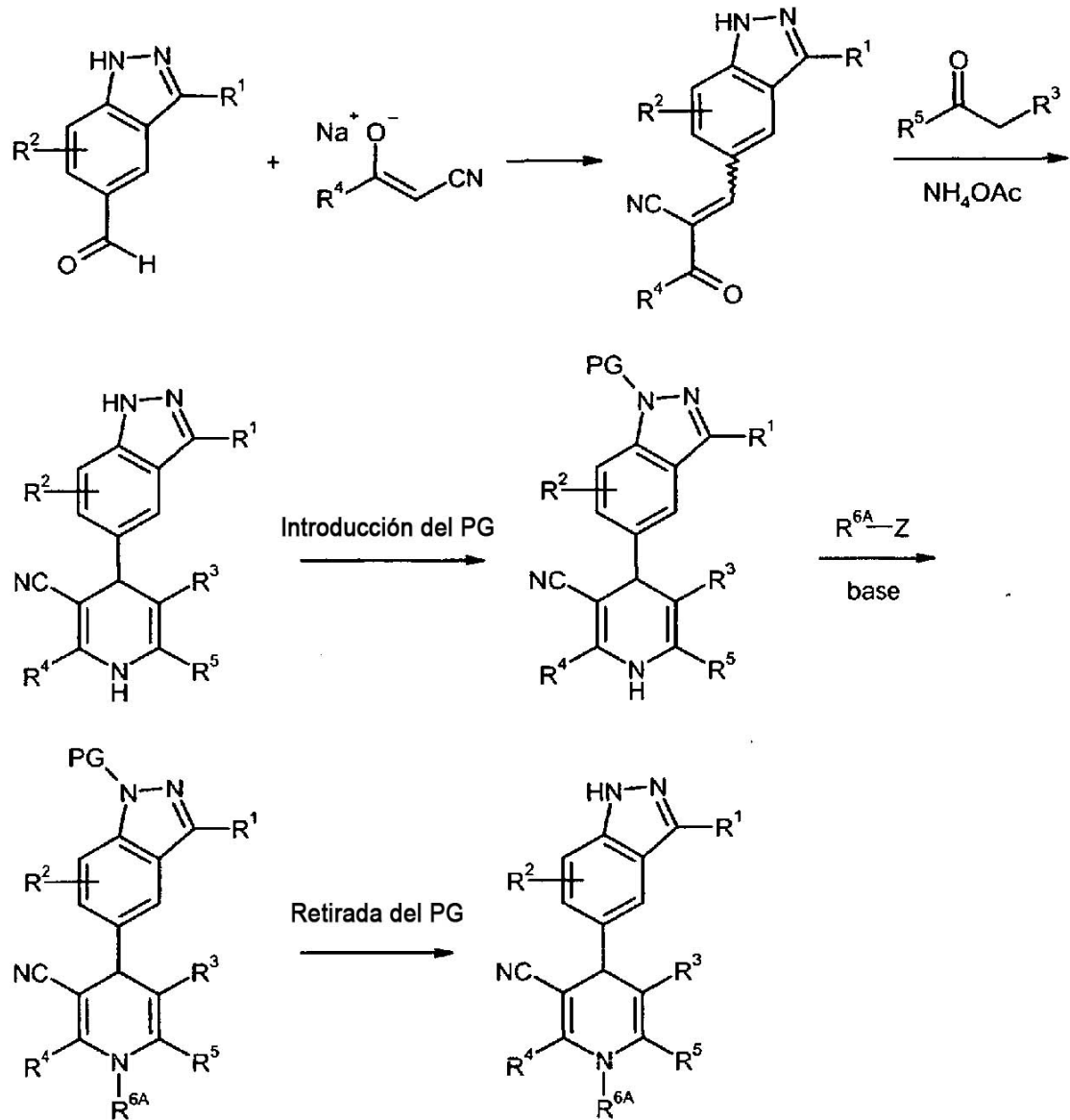
Esquema 1



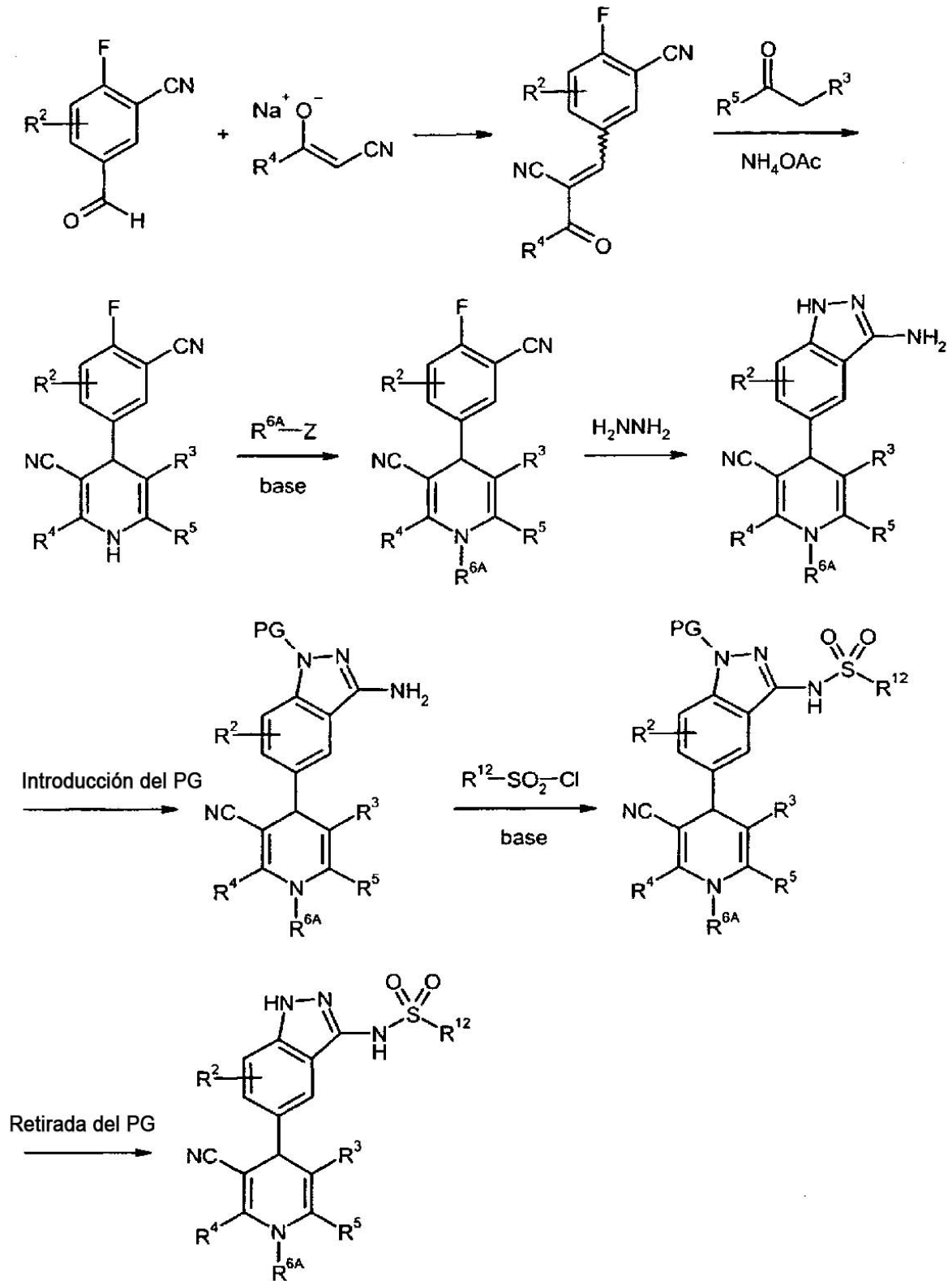
[a): NCS (X = Cl) o NBS (X = Br) o I₂ / NaO ac (X = I); b): Me₃SiCH₂CH₂OCH₂Cl, Cs₂CO₃; c): HOCH₂CH₂OH, *p*-TsOH cat.; d): R^{1B}-H, Cu(I) o catalizador de Pd(0); e): HCl ac.].

5

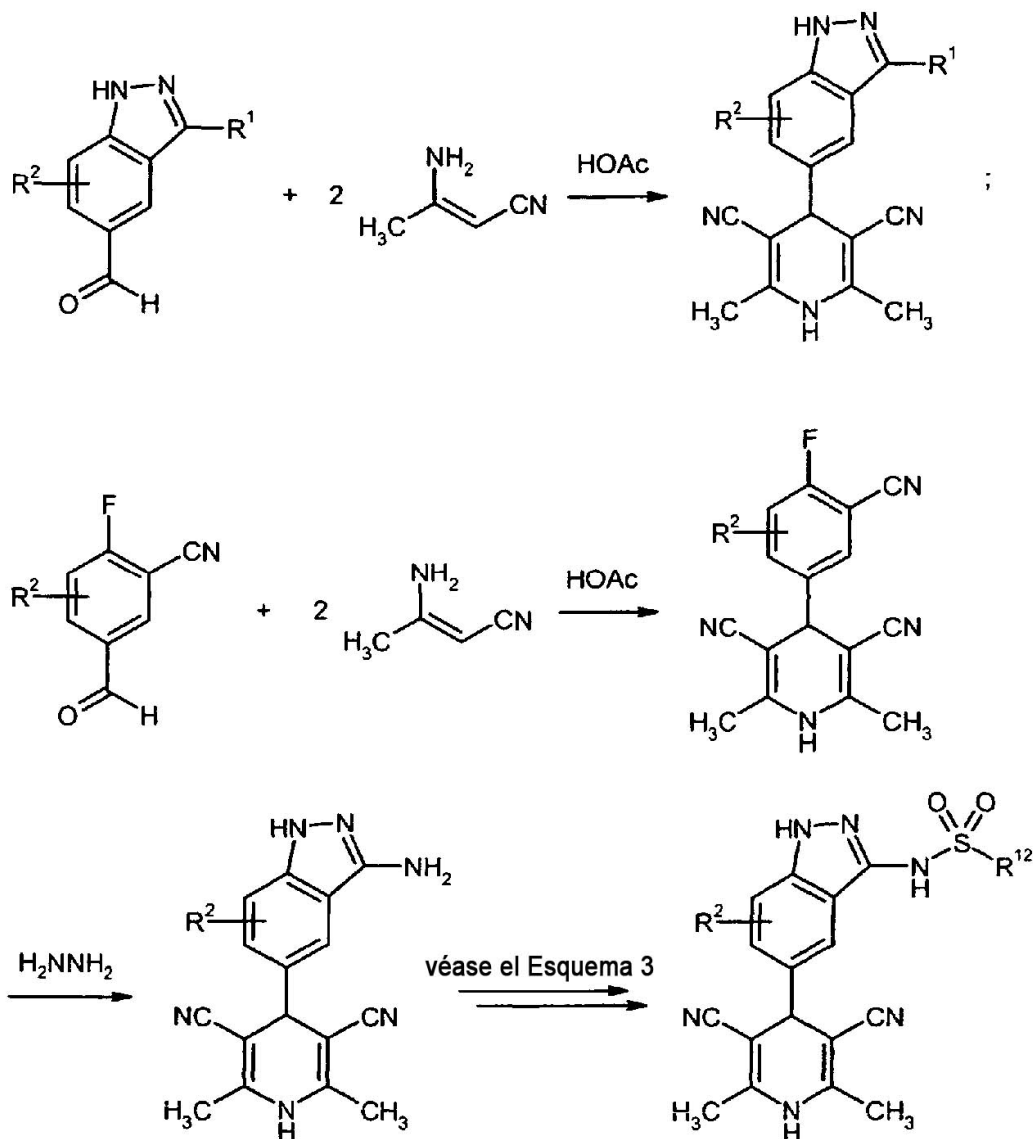
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Procedimientos de Uso

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o expresión de receptores con actividad tirosina cinasa, particularmente del receptor con actividad tirosina cinasa c-Met. Por tanto, es de esperar que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. De acuerdo con ello, en otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar trastornos relacionados con, o mediados por actividad cinasa c-Met en un paciente que necesita dicho tratamiento, que
- 10 comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con actividad cinasa c-Met son trastornos de proliferación celular, particularmente cáncer.

15 El término "tratando" o "tratamiento" tal como se expresa a lo largo del presente documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de una enfermedad o trastorno, tal como un sarcoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir un trastorno proliferativo celular o a quien puede beneficiarse de otra manera de la administración de un compuesto de la invención, tal como un ser humano y animales no humanos. Los humanos preferidos incluyen pacientes humanos que sufren, o son propensos a sufrir un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en el presente documento. El término

“animales no humanos” 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.

5 La expresión “trastornos que se refieren a o mediados por c-Met” incluirá enfermedades asociadas con o que implican actividad de c-Met, por ejemplo la hiperactividad de c-Met, y afecciones que acompañan estas enfermedades. Ejemplos de “trastornos relacionados con o mediados por c-Met” incluyen trastornos resultantes de sobreestimulación de c-Met debidos a cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met, o trastornos resultantes de cantidad anormalmente alta de c-Met debidos a cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met.

10 La expresión “hiperactividad de c-Met” se refiere bien a expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met o bien a actividad de c-Met por células que normalmente no poseen c-Met activa o a expresión de c-Met incrementada que conduce a proliferación o mutaciones que conducen a activación constitutiva de c-Met.

15 La expresión “trastorno proliferativo celular” incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para evitar, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., proliferación celular y/o división celular y/o para producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato del mismo que es eficaz para tratar o evitar el trastorno.

20 Los trastornos de proliferación celular o trastornos hiperproliferativos en el contexto de la invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan la piel, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos celulares mesangiales, pólipos de colon, enfermedad del riñón poliquistico, hiperplasia benigna de próstata (BPH) y tumores sólidos, tales como cánceres de la mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, paratiroides, y sus metástasis a distancia. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma de pulmón no de células pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

30 Ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del bulbo raquídeo y glioma hipotálamico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y tumor pineal.

35 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y cáncer testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer endometrial, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer vaginal y cáncer de vulva, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, renal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares esporádicos.

40 Los cánceres del ojo incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células del hígado con y sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

45 Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer laríngeo, cáncer hipolaríngeo, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer de labios y cáncer de la cavidad oral y cáncer escamoso.

Los linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con SIDA, linfoma no-Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

50 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabiomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia

linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia de células vellosas.

Los 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, reestenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos celulares mesangiales, incluyendo enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechace de trasplante y glomerulopatías.

Otras afecciones en seres humanos y otros mamíferos que pueden tratarse administrando un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión retinal-venosa isquémica, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos bullosos asociados con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide bulloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

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

Los trastornos mencionados anteriormente están bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluyendo mamíferos y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

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

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, de forma concurrente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

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 topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y compuestos antitumorogénicos, y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una relación de ejemplos no limitante de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

- Agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno N-óxidos, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apacicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;
- Antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, encitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- Agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Luprón, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de 5-alfa-reductasa tales como finasteride y epristeride, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex y anti-progesteronas y combinaciones de las mismas;
- Sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;

- Agentes que inhiben topoisomerasa citotóxica incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, doxorubicina, amonafide, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido y combinaciones de los mismos;
- 5
- Sustancias inmunológicas incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes potenciadores inmunes tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, teceleucina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab y Provenge;
- 10
- Modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigir las para que tengan una actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 15
- Compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, esqualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ucraína y vitaxina;
- 20
- Anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
 - Inhibidores de VEGF tales como, por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentina, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninato, vatalanib, pazopanib y ranibizumab;
 - Inhibidores de EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- 25
- Inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
 - Inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina y everolimus;
 - Inhibidores de c-Met;
 - Inhibidores de PI3K y AKT;
 - Inhibidores de CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
- 30
- Inhibidores de puntos de control de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo Hesperadina), inhibidores de cinasas de puntos de control e inhibidores de KSP;
 - Inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
 - Inhibidores de HSP90 y HSP70;
- 35
- Inhibidores de proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
 - Inhibidores de la serina/treonina cinasa, incluidos inhibidores de MECK e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
 - Inhibidores de farnesiltransferasa tales como, por ejemplo, tipifamib;
- 40
- Inhibidores de tirosina cinasa que incluyen, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, imatinib mesilato, brivanib alaninate, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, e inhibidores de c-Kit;
 - Agonistas del receptor de vitamina D;
 - Inhibidores de proteína Bcl-2 tales como obatoclast, oblimersen sodio y gossypol;
- 45
- Grupo de 20 antagonistas de receptores de diferenciación tales como, por ejemplo, rituximab;

- Inhibidores de reductasa de ribonucleótidos tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- Agonistas de receptor 1 de ligando que inducen apoptosis y necrosis de tumores tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 5 • Antagonistas de receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliproden, clorhidrato de palonosetrón, granisetron, Zindol y AB-1001;
- Inhibidores de integrinas que incluyen inhibidores de integrina alfa5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- Antagonistas de receptor de andrógenos que incluyen, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apociproterona, apoflutamida, acetato de clormadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- 10 • Inhibidores de aromataza tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- Inhibidores de metaloproteinasas de matriz;
- Otros agentes anticancerígenos incluyendo, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentán, bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.
- 15

En una realización preferente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con quimioterapia (es decir agentes citotóxicos), anti-hormonas y/o terapias dirigidas tales como otros inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR), inhibidores de mTOR e inhibidores de angiogénesis.

20

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también en el tratamiento de cáncer en conjunción con terapia de radiación y/o intervención quirúrgica.

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

25 **Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento**

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

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa que comprende combinar al menos un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y llevar la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

30

El componente activo de la fórmula (I) puede actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, se puede aplicar en una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntiva, óptica, o como un implante o endoprótesis vascular.

35 Para estas vías de aplicación, el componente 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 componente activo rápidamente y/o en forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con un revestimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

40

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

45 Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos o cápsulas para administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oídos y para ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos para espolvoreo, implantes o endoprótesis vasculares.

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

5 El componente activo de fórmula (I) se puede convertir en las formas de aplicación enumeradas de una forma conocida *per se*. Esto se lleva a cabo usando excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, inertes. Éstos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores de sabor y/o olor.

10 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno de proliferación celular en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente. En ciertas realizaciones, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

15 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular. En ciertas realizaciones, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a animales y humanos, pueden darse *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 al 99,5% (más preferentemente, 0,5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 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 por procedimientos convencionales para los expertos en la técnica.

30 Los niveles de dosificación reales y el curso temporal de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar tal como para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, una composición particular y un modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis a modo de ejemplo varía de 0,01 a 100 mg/kg por día o de 0,1 a 150 mg/kg por día.

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

35 La determinación de una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz o de una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de los compuestos de la invención se puede realizar fácilmente por el médico o el veterinario (el "profesional clínico encargado"), como experto en la técnica, por el uso de técnicas conocidas y observando resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosificaciones se pueden variar dependiendo del paciente a juicio del profesional clínico encargado; tratándose la gravedad de la afección y empleándose el compuesto particular. En la determinación de la cantidad o dosis antiproliferativa terapéuticamente eficaz y la cantidad o dosis profilácticamente eficaz, pueden considerarse una serie de factores por el profesional encargado, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos: el trastorno de proliferación celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; el curso temporal deseado de 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 del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta de dosificación seleccionada; la clase de tratamiento concurrente (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros compuestos terapéuticos administrados al mismo tiempo); y otras circunstancias relevantes.

45 El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones menores, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se puede incrementar en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea. Se puede esperar que una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz y una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención varíen de aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día.

55 Una dosis preferente del compuesto de la invención para la presente invención es el máximo que un paciente puede tolerar y no desarrollar efectos secundarios graves. Ilustrativamente, el compuesto de la presente invención se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Se pretende que los intervalos intermedios a los valores

anteriormente enumerados también sean parte de la invención.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que siguen son, a menos que se establezca lo contrario, en peso, las partes son en peso. Las proporciones de disolventes, las proporciones de dilución y las concentraciones indicadas para soluciones líquido/líquido están basadas cada una en volumen.

5 A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

	ac.	acuosa (solución)
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	s a	singlete ancho (RMN)
10	cat.	catalítico
	conc.	concentrado
	d	doblete (RMN)
	DCI	ionización química directa (EM)
	dd	doblete de dobletes (RMN)
15	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	DMSO-d₆	dimetilsulfóxido-d ₆
	equiv.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (EM)
20	Et	etilo
	h	hora(s)
	RMN de ¹ H	espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón
	HOAc	ácido acético
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución/cromatografía líquida de alta presión
25	CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	m	multiplete (RMN)
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
30	EM	Espectrometría de masas
	m/z	relación masa a carga
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	OAc	acetato
35	de te.	del teórico (rendimiento químico)
	<i>p</i>-TsOH	ácido <i>para</i> -tolueno sulfónico
	q	cuadruplete (RMN)

	Fr	factor de retención TLC
	FI	fase inversa (HPLC)
	t.a.	temperatura ambiente
	T_r	tiempo de retención (HPLC)
5	s	singlete (RMN)
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
	sept	septuplete (NMR)
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoracético
10	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	t	triplete (RMN)
	v/v	relación volumen a volumen
	p/v	relación peso a volumen
15	p/p	relación peso a peso

Procedimientos de CL-EM:

Procedimiento 1:

Instrumento: Micromass Quattro Premier con HPLC Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 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 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 1,5 min 10% de A \rightarrow 2,2 min 10% de A; horno: 50°C; caudal 0.33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

Instrumento: Micromass Quattro Micro con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 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 100% de A \rightarrow 3,0 min 10% de A \rightarrow 4,0 min 10% de A \rightarrow 4,01 min 100% de A (caudal 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100% de A; horno: 50°C; caudal 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3:

Instrumento: Micromass ZQ con HPLC HP Serie 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ , 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 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4:

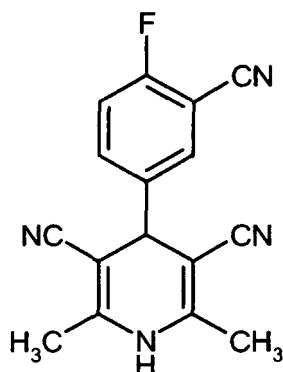
Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,0 min 5% de A \rightarrow 4,01 min 90% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5:

Instrumento: Sistema UPLC Waters Acquity SQD; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 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 90% de A \rightarrow 1,2 min 5% de A \rightarrow 2,0 min 5% de A; caudal: 0,40 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210-400 nm.

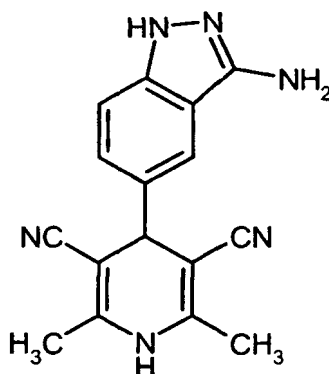
Materiales de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

4-(3-Ciano-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo

5 Se disolvieron 30 g (201,2 mmol) de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 35 g (431,6 mmol) de 3-aminocrotononitrilo en ácido acético (500 ml) y se calentó hasta 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se concentró, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido que quedó se disolvió en acetato de etilo, y se añadió hexano. El precipitado se separó por filtración proporcionando el compuesto del epígrafe (45 g, 80% del teórico) como un sólido amarillo pálido.

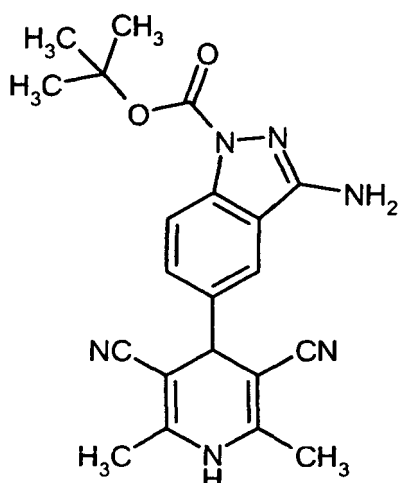
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,61 (s ancho, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 2A**4-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**

15 Una mezcla de 9,5 g (34,1 mmol) de 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 1A) y 10 g (312 mmol) de hidrato de hidrazina en alcohol n-butílico (75 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (5,6 g, 57% del teórico) como un sólido amarillo pálido.

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,39 (s ancho, 1H), 9,47 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,34 (s ancho, 2H), 4,34 (s, 1H), 2,01 (s, 6H) ppm.

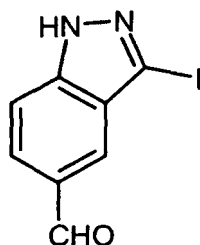
Ejemplo 3A**3-Amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



- Una mezcla de 5,0 g (17,2 mmol) de 4-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 2A), 3,7 ml (27 mmol) de trietilamina, 0,5 g (4,1 mmol) de 4-*N,N*-di-metilaminopiridina y 5,6 g (77,5 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en THF anhidro (750 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y el extracto orgánico separado se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se concentró a presión reducida hasta un volumen residual de 40 ml, y se enfrió con agitación en un baño de hielo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo frío y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (4,4 g, 66% del teórico) como un sólido amarillo pálido.
- 10 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 9,53 (s ancho, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,34 (s ancho, 2H), 4,47 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,55 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 4A

3-Yodo-1*H*-indazol-5-carbaldehído

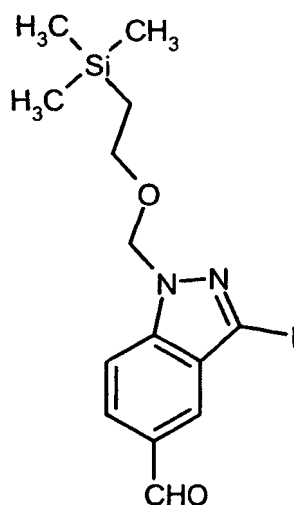


- 15 Se trataron 20 g (137 mmol) de 1*H*-indazol-5-carbaldehído [preparación descrita en el documento US 2005/0227968-A1 (Intermedio 1)], disuelto en 1,4-dioxano (640 ml), con una solución de hidróxido sódico (82 g, 2053 mmol) en agua (640 ml). A continuación, se añadieron 43,2 g (170 mmol) de yodo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Seguidamente, se añadió un segundo lote de 43,2 g (170 mmol) de yodo, y la mezcla se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida proporcionando un precipitado sólido. Después de filtración, el precipitado se lavó con agua y se secó bajo alto vacío sobre óxido fosforoso en un desecador durante 12 h proporcionando el compuesto del epígrafe (26,6 g, 72% del teórico) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 5A

- 25 **3-Yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-5-carbaldehído**

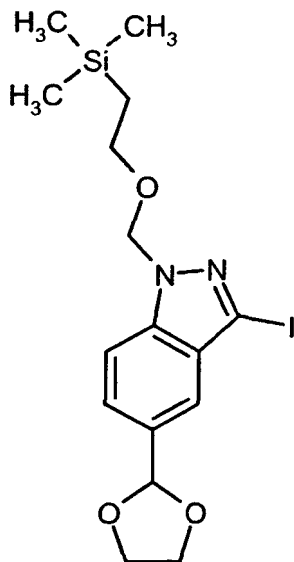


5 Se trataron lentamente 21,6 g (79,5 mmol) de 3-yodo-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 4A), disuelto en DMF (100 ml), y 31,1 g (95,4 mmol) de carbonato de cesio con 15,9 g (95,4 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se continuó agitando durante 12 h. Los sólidos se separaron entonces por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe (26,4 g, 82% del teórico).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,22 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,00 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 6A

10 **5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-yodo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1*H*-indazol**

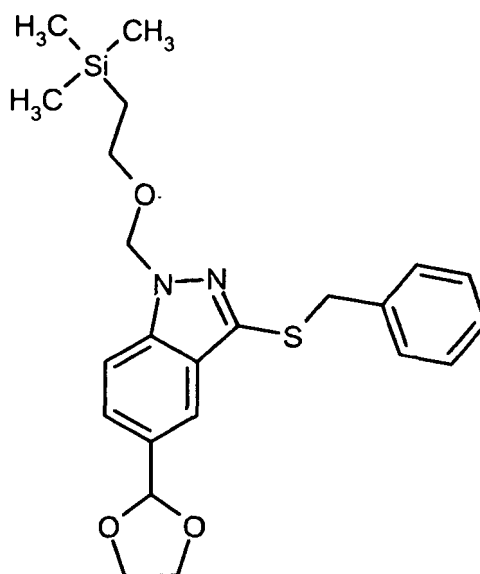


15 Se calentaron hasta reflujo durante la noche usando una trampa de Dean-Stark 6,11 g (15,2 mmol) de 3-yodo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 5A), 2,82 g (45,6 mmol) de etilenglicol y una cantidad minoritaria de ácido *p*-toluenosulfónico en tolueno (100 ml). Después de enfriar, la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La sustancia que quedó se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 3,94 g (58% del teórico) del compuesto del epígrafe puro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,90 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,63 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), 0,00 (s, 9H) ppm.

20 Ejemplo 7A

3-(Bencilsulfanil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1*H*-indazol



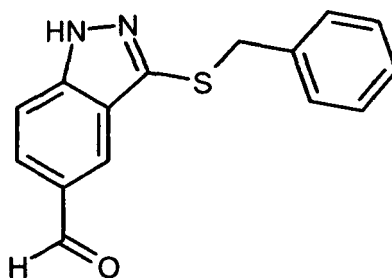
Procedimiento representativo para la formación del tioéter de indazol-3-ilo:

Se evacuó un matraz que contenía 100 mg (0,224 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) y 6,4 mg (0,011 mmol) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) en 1,4-dioxano (6 ml) y se volvió a llenar con gas argón durante tres veces. Seguidamente, se añadieron 78 μ l (0,448 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 25 mg (0,202 mmol) fenilmetanotiol y 5 mg (0,006 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (Pd_2dba_3), y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 3 h bajo atmósfera de argón. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) dando 69 mg de una mezcla de productos que contenía el compuesto del epígrafe. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,95 min; EM (IEPpos): m/z = 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 8A

3-(Bencilsulfanil)-1*H*-indazol-5-carbaldehído



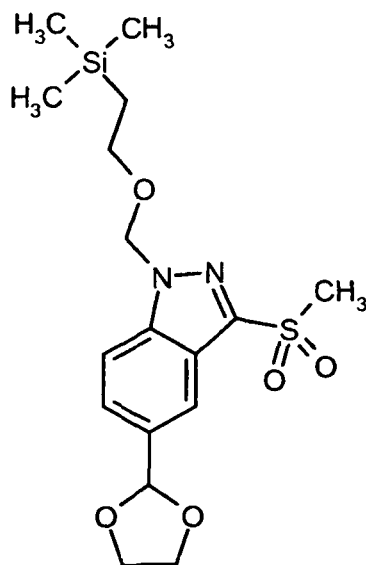
15 Procedimiento representativo para la retirada del grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) usando ácido clorhídrico:

La mezcla producto obtenida en el Ejemplo 7A se disolvió en etanol (4 ml), se trató con ácido clorhídrico 3 N (1 ml) y se calentó hasta 90 °C durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió de nuevo ácido clorhídrico 3 N (0,2 ml), y continuó el calentamiento durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y el producto bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,10 min; EM (IEPpos): m/z = 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 9A

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-(metilsulfonil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol

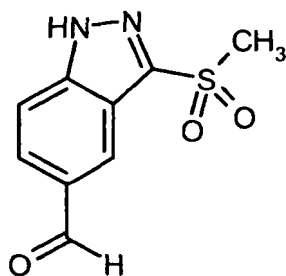


Procedimiento representativo para el acoplamiento mediado por cobre(I) de yoduros de indazol-3-ilo con sulfonatos:

- 5 A un matraz de microondas que contenía 100 mg (0,224 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-ilo)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) y 68 mg (0,672 mmol) de metanosulfonato sódico en DMF (4 ml) se añadieron 128 mg (0,672 mmol) de yoduro de cobre (I). El matraz se llenó con argón, se selló y se calentó hasta 180 °C durante 1 h usando irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) dando 55 mg de una mezcla de productos que contenía el compuesto del epígrafe. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.
- 10 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,39 min; EM (IEPpos): m/z = 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 10A

3-(Metilsulfonil)-1*H*-indazol-5-carbaldehído

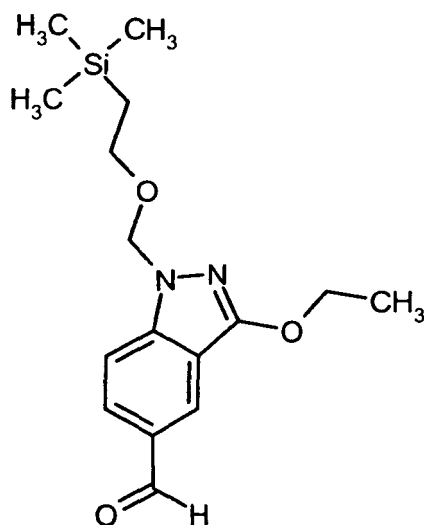


- 15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 9A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A. El producto bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,23 min; EM (IEPpos): m/z = 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 11A

3-Etoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-5-carbaldehído



Procedimiento representativo para el acoplamiento catalizado por cobre (I) de yoduros de indazol-3-ilo con alcoholes alifáticos:

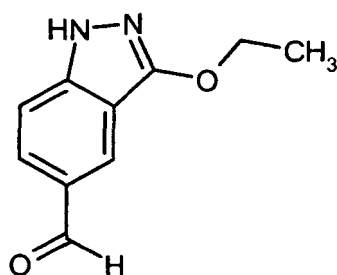
- 5 A un matraz de microondas que contenía 117 mg (0,263 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A), 171 mg (0,525 mmol) de carbonato de cesio y 12 mg (0,053 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en etanol (1 ml) 5 mg (0,026 mmol) de yoduro de cobre (I). El matraz se selló y se calentó hasta 140 °C durante 2 h usando irradiación de microondas. Después de este tiempo, el producto de reacción principal 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-etoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol se podía detectar por CL-EM a partir de la mezcla de productos bruta [CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,51 min; EM (IEPpos): m/z = 365 (M+H)⁺].
- 10 La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/ agua + TFA al 0,05%) proporcionando 55 mg (65% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,75 min; EM (IEPpos): m/z = 321 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,55 (q, 2H), 3,64 (t, 2H), 1,54 (t, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,00 (s, 9H) ppm.

15 Ejemplo 12A

3-Etoxi-1*H*-indazol-5-carbaldehído

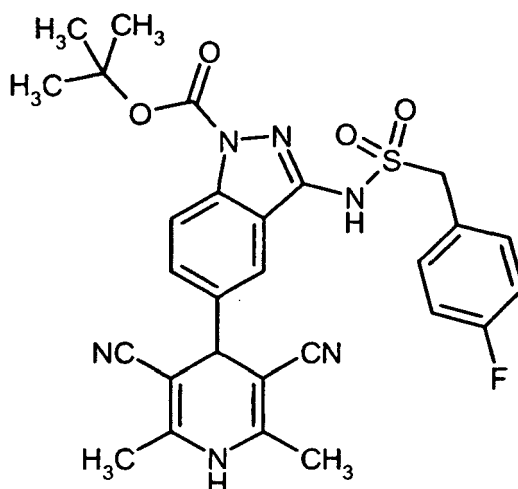


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 11A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A. El producto bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 20 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,60 min; EM (IEPpos): m/z = 191 (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[[[(4-fluorobencil)sulfonyl]-amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

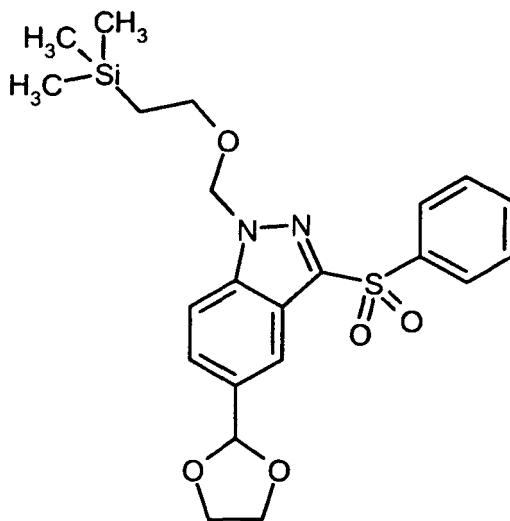


A 100 mg (0,256 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 3A) en diclorometano (4 ml) se añadieron 160 mg (0,77 mmol) de cloruro de (4-fluorofenil)metanosulfonilo y 0,11 ml (0,77 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h. A
 5 continuación, se añadieron otros lotes de 160 mg (0,77 mmol) de cloruro de (4-fluorofenil)-metanosulfonilo y 0,11 ml (0,77 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó de nuevo a reflujo durante 1 h. Después de concentración a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando
 10 28 mg (19% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 3): Tr = 2,47 min; EM (IEPpos): m/z = 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 14A

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-(fenilsulfonil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol

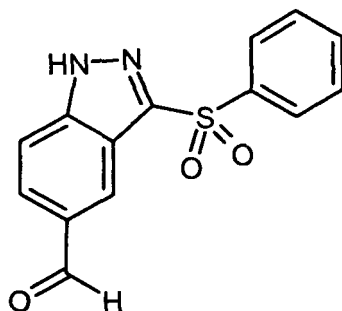


15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 9A usando 150 mg (0,336 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) y 164 mg (1,01 mmol) de benzenosulfonato sódico. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) dando 55 mg de una mezcla de productos que contenía el compuesto del epígrafe. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,66 min; EM (IEPpos): m/z = 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 15A

3-(Fenilsulfonil)-1*H*-indazol-5-carbaldehído

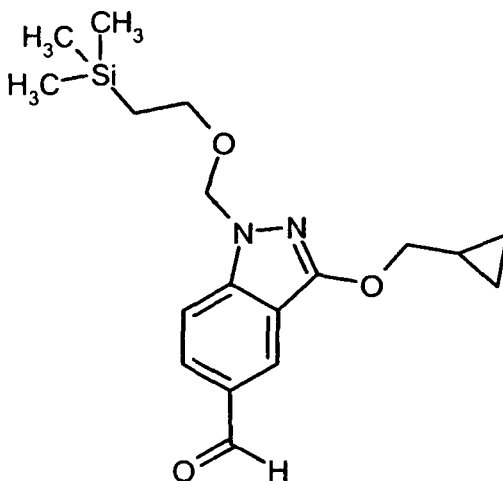


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 14A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A empleando ácido clorhídrico 6 N. El producto bruto (38 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,77 min; EM (IEPpos): m/z = 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 16A

3-(Ciclopropilmetoxi)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-5-carbaldehído



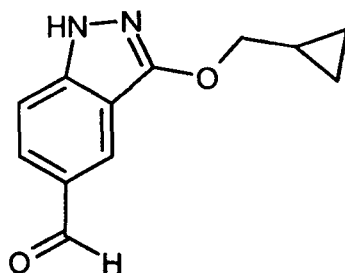
- 10 El compuesto del epígrafe se preparó de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 11A usando 166 mg (0,372 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) y 4 ml de ciclopropilmetanol (en lugar de etanol). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) proporcionando 53 mg (57% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,86 min; EM (IEPpos): m/z = 273 [M-Si(CH₃)₃]⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,00 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,53 (t, 2H), 1,36 (m, 1H), 0,80 (t, 2H), 0,61 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), -0,10 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 17A

3-(Ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-5-carbaldehído



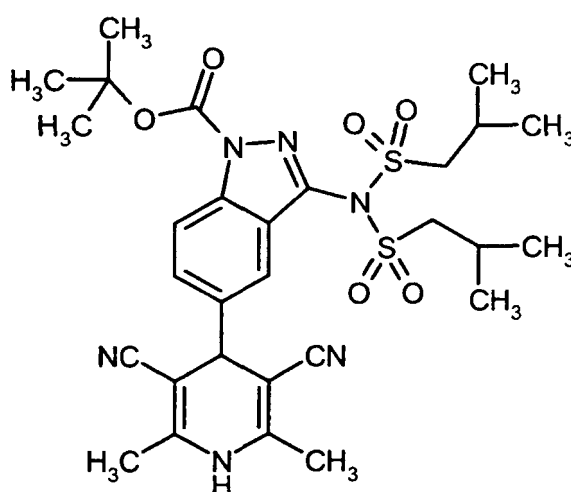
Procedimiento representativo para la retirada del grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) usando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF):

- 5 Se trataron 68 mg (0,196 mmol) de 3-(ciclopropilmetoxi)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 16A) en THF (3 ml) con 0,95 ml (0,95 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se calentó hasta 50 °C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido que quedó se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) proporcionando 19 mg (44% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,83 min; EM (IEPpos): m/z = 217 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 18A

3-{Bis[(2-metilpropil)sulfonil]amino}-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-4-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

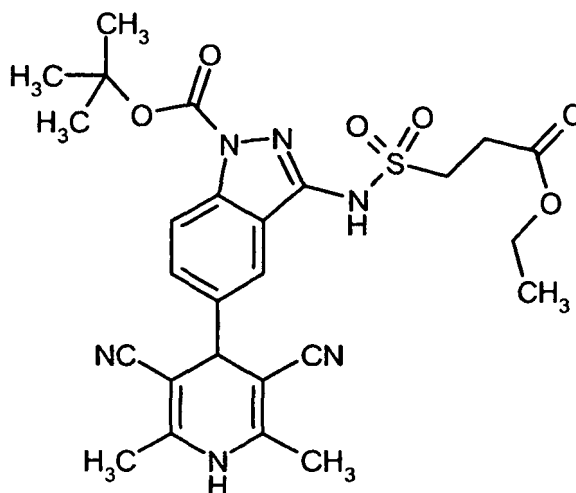


- 15 A 200 mg (0,512 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 3A) en diclorometano (4 ml) se añadieron 241 mg (1,54 mmol) de cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo y 0,21 ml (1,54 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 20 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,47 min; EM (IEPpos): m/z = 631 (M+H)⁺.

Ejemplo 19A

5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[[[3-etoxi-3-oxopropil]-sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



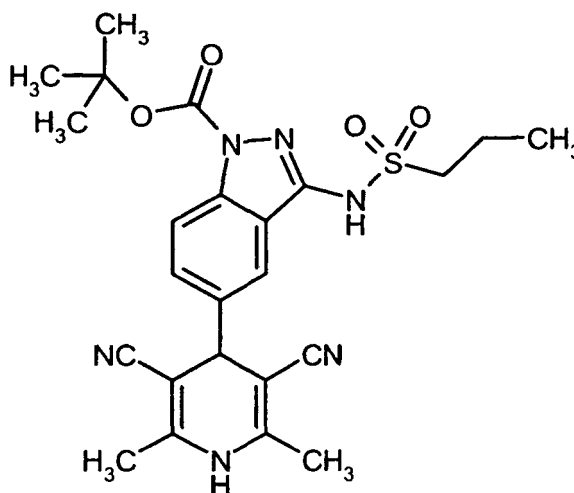
- 5 A 200 mg (0,512 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 3A) en diclorometano (4 ml) se añadieron 309 mg (1,54 mmol) de 3-(clorosulfonyl)propanoato de etilo y 0,21 ml (1,54 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 41 mg (14% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,19 min; EM (IEPpos): m/z = 555 (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,31 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,65 (s, 9H), 1,14 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 20A

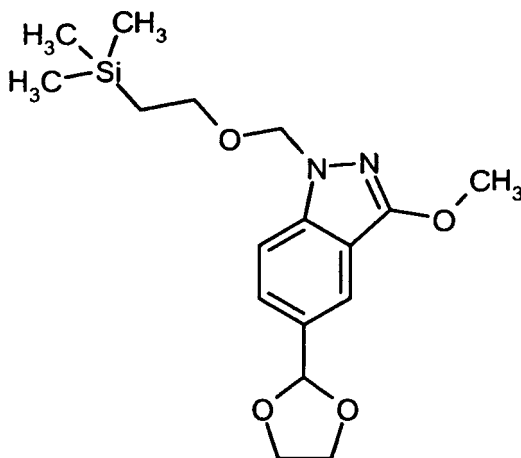
5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[(propilsulfonyl)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 15 A 200 mg (0,512 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 3A) en diclorometano (4 ml) se añadieron 219 mg (1,54 mmol) de cloruro de propano-1-sulfonyl y 0,21 ml (1,54 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 28 mg (11% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 3): Tr = 2,31 min; EM (IEPpos): m/z = 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 21A

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-metoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol

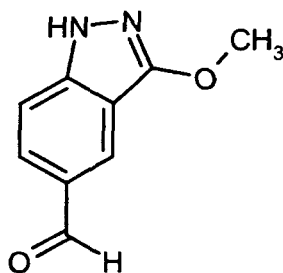
5 A un matraz de microondas que contenía 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A), 438 mg (1,344 mmol) de carbonato de cesio y 32 mg (0,134 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en metanol (4 ml) se añadieron 13 mg (0,067 mmol) de yoduro de cobre (I). El matraz se colocó en un baño de ultrasonidos, y se burbujeó argón a su través durante un período de cinco minutos. El matraz se selló a continuación y se calentó hasta 140 °C durante 2 h usando irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite que se lavó con acetonitrilo. Los filtrados de un total de siete reacciones a

10 esta escala se reunieron y se purificaron por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 940 mg (57% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,53 min; EM (IEPpos): m/z = 351 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,77 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), 0,01 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 22A

15 3-Metoxi-1*H*-indazol-5-carbaldehído

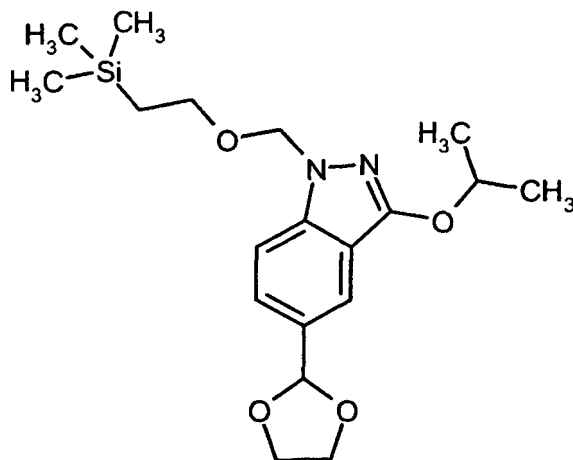
Procedimiento representativo para la retirada del grupo 2-(trimetilsilil)etoxinético (SEM) usando anión fluoruro:

20 A 940 mg (2,682 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-metoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 21A) y 805 mg (13,41 mmol) de etano-1,2-diamina en THF (50 ml) se añadieron 12,98 ml (12,98 mmol) de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 h. Después de este tiempo, se añadieron de nuevo 12,98 ml (12,98 mmol) de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF), y continuó el calentamiento durante otras 12 h hasta que la conversión fue completa. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato

25 sódico. Después de filtración, se evaporó el disolvente y el sólido que quedó se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionando 556 mg (94% del teórico) del compuesto intermedio 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-metoxi-1*H*-indazol [CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,44 min; EM (IEPpos): m/z = 211 (M+H)⁺]. Este material se disolvió en etanol (37 ml), se trató con ácido clorhídrico 1 N (9,4 ml) y se calentó hasta

30 90 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla se evaporó hasta sequedad, y el aldehído bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,40 min; EM (IEPpos): m/z = 177 (M+H)⁺.

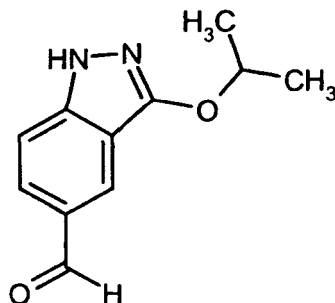
Ejemplo 23A**5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-isopropoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol**

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 124 mg (48% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,80 min; EM (IEPpos): m/z = 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 24A

- 10 **3-Isopropoxi-1H-indazol-5-carbaldehído**

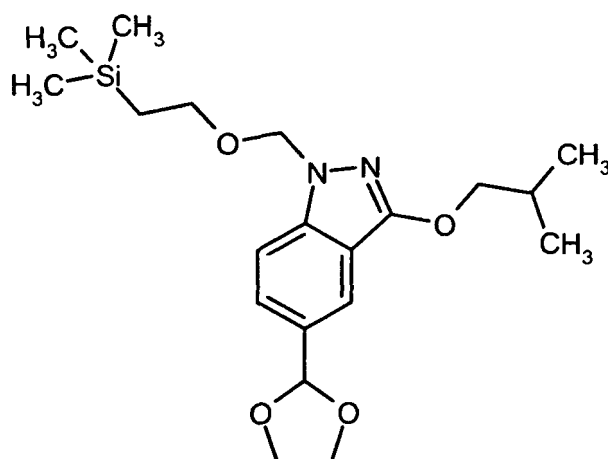


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 23A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,74 min; EM (IEPpos): m/z = 205 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 25A**

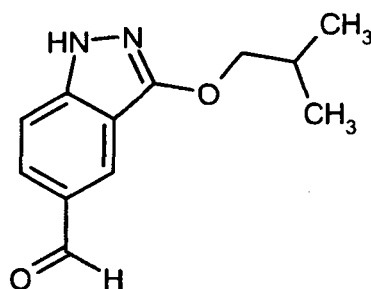
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-isobutoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol



5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 129 mg (48% del teórico) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 26A

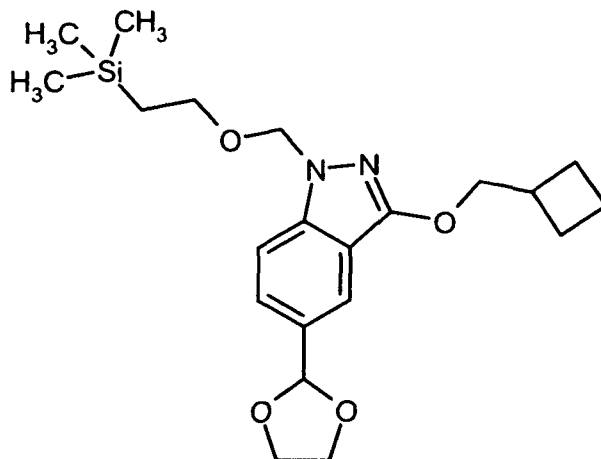
3-Isobutoxi-1*H*-indazol-5-carbaldehído



10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 25A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

Ejemplo 27A

3-(Ciclobutilmetoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol

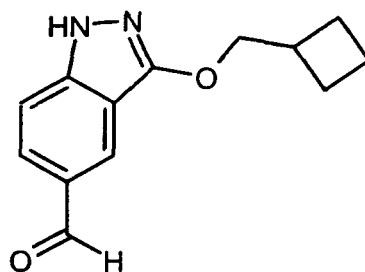


15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 146 mg (53% del

teórico) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 28A

3-(Ciclobutilmetoxi)-1*H*-indazol-5-carbaldehído

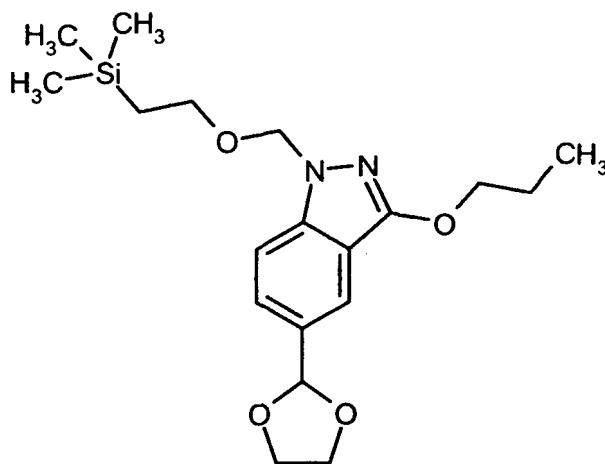


- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 27A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,04 min; EM (IEPpos): m/z = 231 (M+H)⁺.

Ejemplo 29A

5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-propoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol

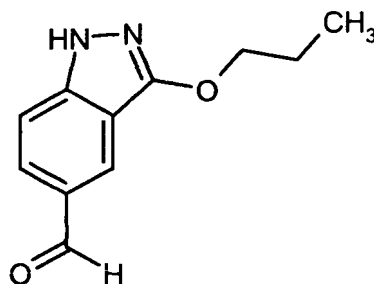


10

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 139 mg (54% del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 Ejemplo 30A

3-Propoxi-1*H*-indazol-5-carbaldehído

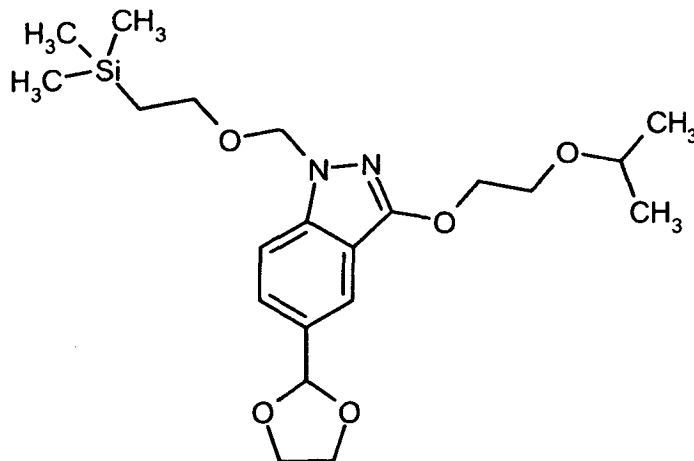


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 29A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,79 min; EM (IEPpos): m/z = 205 (M+H)⁺.

Ejemplo 31A

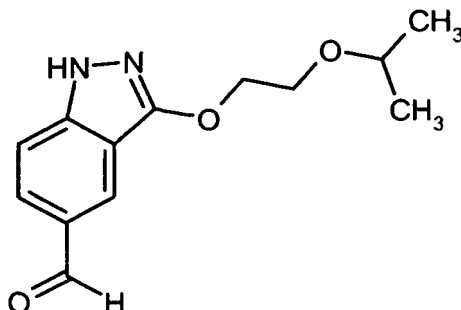
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-(2-isopropoxietoxi)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol



- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6,00 g (13,44 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 2,33 g (41% del teórico) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 32A

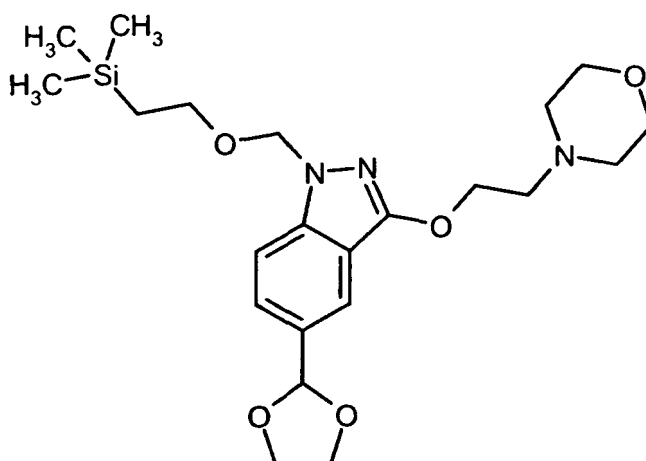
- 10 **3-(2-Isopropoxietoxi)-1H-indazol-5-carbaldehído**



El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 31A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

Ejemplo 33A

- 15 **5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol**

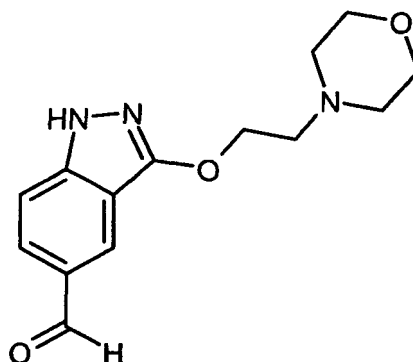


- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El procedimiento se modificó usando 5 equivalentes de 2-(morfolin-4-il)etanol como reaccionante alcohol y cambiando a tolueno como disolvente. Después de tratar la mezcla en un horno de microondas a 140 °C durante 2 h, se añadieron de nuevo las mismas cantidades de catalizador y ligando, y la mezcla se llevó a reflujo durante otros 7 días usando calentamiento convencional. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 93 mg (30% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,74 min; EM (IEPpos): m/z = 450 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 34A

3-[2-(Morfolin-4-il)etoxi]-1H-indazol-5-carbaldehído

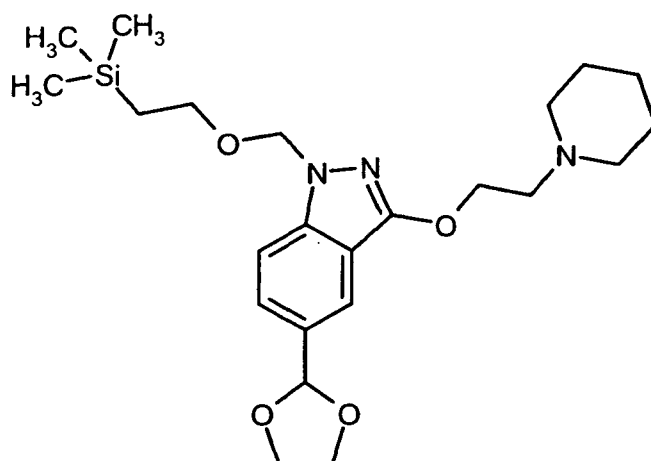


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 33A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

- 15 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 0,94 min; EM (IEPpos): m/z = 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 35A

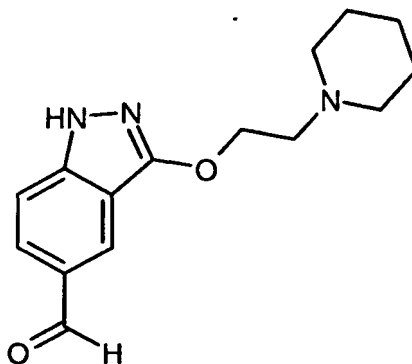
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol



- El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 600 mg (1,344 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21 A. El procedimiento se modificó usando 5 equivalentes de 2-(piperidin-1-il)etanol como el reaccionante alcohol y cambiando a tolueno como disolvente. En lugar de usando irradiación de microondas, la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 días empleando calentamiento convencional. Durante este tiempo, se añadieron de nuevo el día 3 las mismas cantidades de catalizador y ligando. El producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionando 244 mg (32% del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 10 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,85 min; EM (IEPpos): m/z = 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 36A

3-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]-1H-indazol-5-carbaldehído

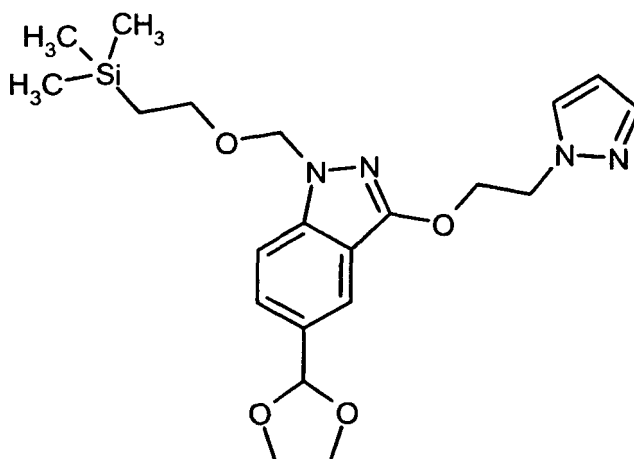


- 15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 35A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,05 min; EM (IEPpos): m/z = 274 (M+H)⁺.

Ejemplo 37A

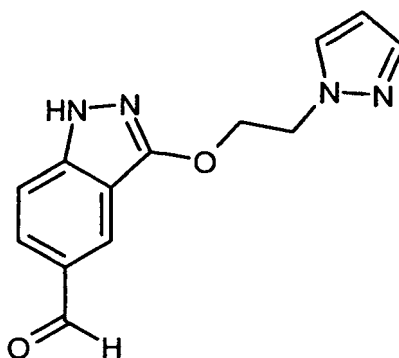
5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol



- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21A. El procedimiento se modificó usando 5 equivalentes de 2-(1H-pirazol-1-il)-etanol como el reaccionante alcohol y cambiando a tolueno como disolvente. La mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C durante 2 h usando irradiación de microondas, después de lo cual se añadieron de nuevo las mismas cantidades de catalizador y ligando. Este ciclo se repitió una vez más. El producto bruto así obtenido se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 153 mg (52% del teórico) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 38A

- 10 **3-[2-(1H-Pirazol-1-il)etoxi]-1H-indazol-5-carbaldehído**

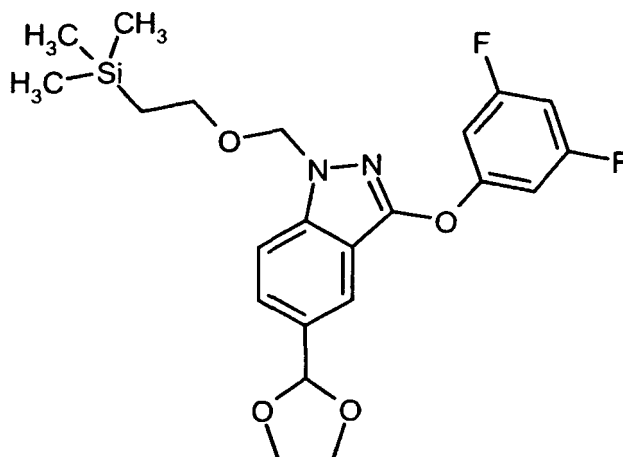


El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 37A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,52 min; EM (IEPpos): m/z = 257 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 39A**

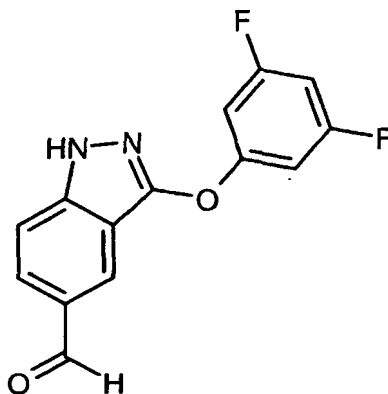
3-(3,5-Difluorofenoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol



- 5 A un matraz de microondas que contenía 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A), 438 mg (1,344 mmol) de carbonato de cesio y 19 mg (0,134 mmol) clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina en 1,4-dioxano (3 ml) se añadieron 131 mg (1,008 mmol) de 3,5-difluorofenol y 13 mg (0,067 mmol) de yoduro de cobre (I). El matraz se colocó en un baño de ultrasonidos, y se burbujeó argón a su través durante un período de cinco minutos. El matraz se selló a continuación y se calentó hasta 140 °C durante 2 h usando irradiación de microondas. Después de este tiempo, se añadieron de nuevo las mismas cantidades de clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina y yoduro de cobre(I), y continuó el calentamiento durante otras 2 h. Este procedimiento se repitió una vez más. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) proporcionando 43 mg (14% del teórico) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 40A

3-(3,5-Difluorofenoxi)-1*H*-indazol-5-carbaldehído

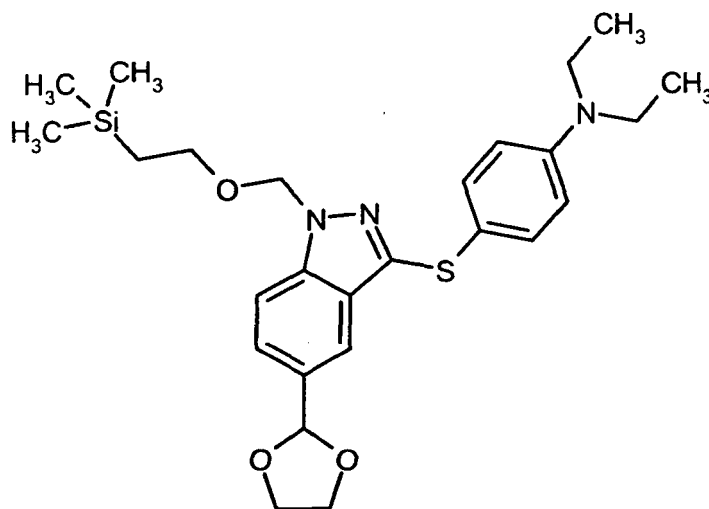


- 15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 39A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 22A.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,11 min; EM (IEPpos): m/z = 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 41A

4-[[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-3-il]sulfanil]-*N,N*-dietilanilina

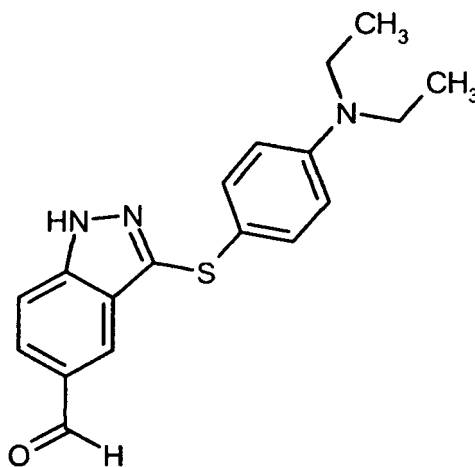


- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1,00 g (2,24 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 6A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 7A. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) proporcionando 1,08 g (96% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,81 min; EM (IEPpos): m/z = 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 42A

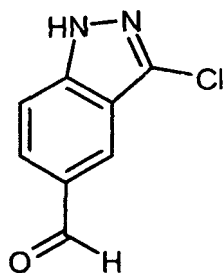
3-[[4-(Dietilamino)fenil]sulfanil]-1*H*-indazol-5-carbaldehído



- 10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 41A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A. El producto bruto así obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Ejemplo 43A

3-Cloro-1*H*-indazol-5-carbaldehído

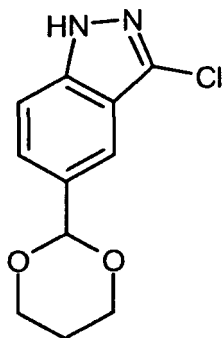


A una solución de 4,0 g (27,4 mmol) de 1*H*-indazol-5-carbaldehído [preparación descrita en el documento US 2005/0227968-A1 (Intermedio 1)] en acetonitrilo (116 ml) se añadieron 4,2 g (31,5 mmol) de *N*-clorosuccinimida a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a reflujo durante 12 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida proporcionando un precipitado sólido. Este material se trituró con agua, se filtró, y se secó bajo alto vacío durante 12 h dando el compuesto del epígrafe (4,8 g, 97% del teórico) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13,76 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 44A

3-Cloro-5-(1,3-dioxan-2-il)-1*H*-indazol



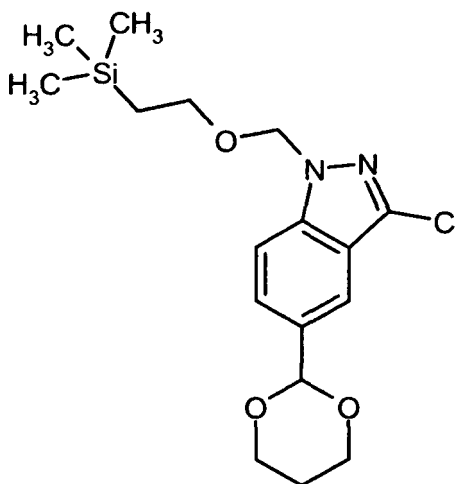
10 Se calentaron hasta reflujo durante 12 horas usando una trampa de Dean-Stark 2,2 g (12,2 mmol) de 3-cloro-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 43A), 4,64 g (60,9 mmol) de propano-1,3-diol y una cantidad minoritaria de ácido p-toluenosulfónico en tolueno (60 ml). Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido que quedó (2,76 g, 91 % del teórico) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 4): Tr = 1,45 min; EM (IEPpos): m/z = 239 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13,32 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,47 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 45A

20 **3-Cloro-5-(1,3-dioxan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol**



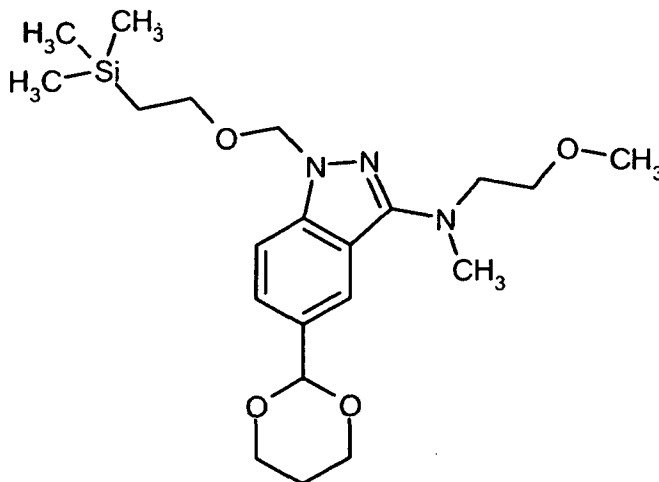
A una solución de 2,7 g (11,3 mmol) de 3-cloro-5-(1,3-dioxan-2-il)-1*H*-indazol (Ejemplo 44A) en THF anhidro (60 ml) se añadieron 1,31 g (13,6 mmol) de *tert*-butóxido sódico a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron a esta temperatura 2,26 g (13,6 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo 5:1 v/v) dando 1,73 g (41% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,56 min; EM (IEPpos): m/z = 369 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,79 (t, 2H), 0,1 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 46A

5 5-(1,3-Dioxan-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-amina



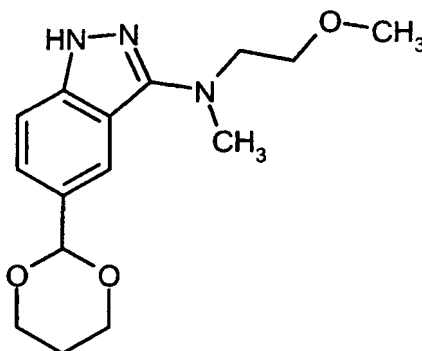
10 A una solución desgasificada de 400 mg (1,08 mmol) de 3-cloro-5-(1,3-dioxan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (Ejemplo 45A) y 135 mg (1,52 mmol) de 2-metoxi-N-metiletanamina en THF anhidro (11 ml) se añadieron bajo atmósfera de gas inerte 103 mg (0,22 mmol) de 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos), 50 mg (0,054 mmol) de tris(di-bencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃) y 5,42 ml (5,42 mmol) de solución de hexametil-

15 disilazida de litio (1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, el sólido que quedó se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La solución se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (246 mg, 42% del teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,47 min; EM (IEPpos): m/z = 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 47A

5-(1,3-Dioxan-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1H-indazol-3-amina



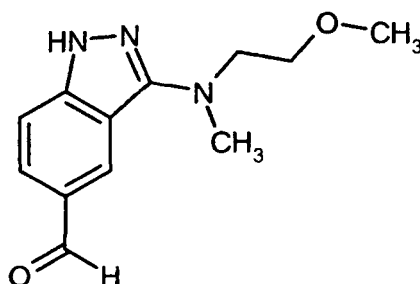
20 A una solución de 245 mg (0,583 mmol) de 5-(1,3-dioxan-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-amina (Ejemplo 46A) en THF anhidro (12 ml) se añadieron 8,5 ml (8,5 mmol) de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) y etano-1,2-diamina (200 μl). La solución se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de la adición de otros 8,5 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF), se continuó agitando a 50 °C

25 durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido que quedó (200 mg, 87% del teórico) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,83 min; EM (IEPpos): m/z = 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 48A

3-[(2-Metoxietil)(metil)amino]-1*H*-indazol-5-carbaldehído

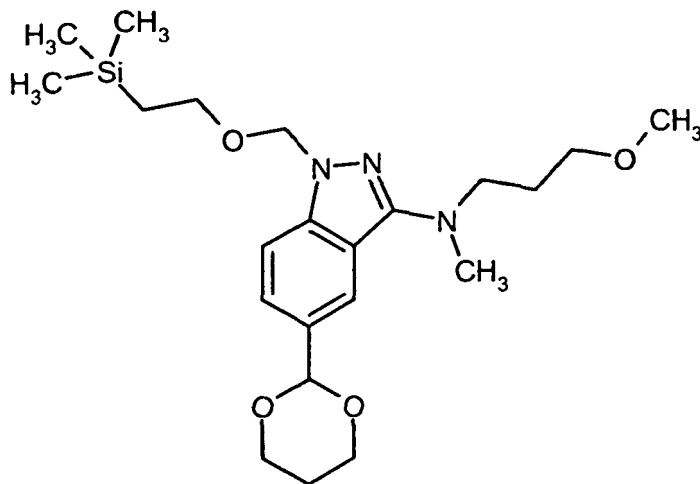


- 5 A una solución de 170 mg (0,583 mmol) de 5-(1,3-dioxan-2-il)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-amina (Ejemplo 47A) en etanol (10 ml) se añadieron 1,9 ml (5,83 mmol) ácido clorhídrico 3 M, y la solución se calentó hasta 90 °C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El material que quedó (135 mg, 99% del teórico) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 5): Tr = 0,71 min; EM (IEPpos): m/z = 234 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 49A

5-(1,3-Dioxan-2-il)-*N*-(3-metoxipropil)-*N*-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-3-amina

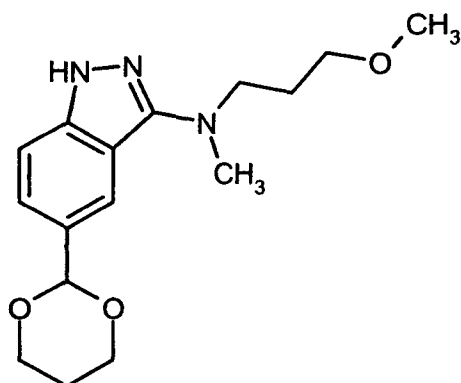


- 15 A una solución desgasificada de 400 mg (1,08 mmol) de 3-cloro-5-(1,3-dioxan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (Ejemplo 45A) y 135 mg (1,52 mmol) de 3-metoxi-*N*-metil-propanamina en THF anhidro (11 ml) se añadieron bajo atmósfera de gas inerte 103 mg (0,22 mmol) de 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPhos), 50 mg (0,054 mmol) de tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃) y 5,42 ml (5,42 mmol) de solución de hexametil-disilazida de litio (1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, El sólido que quedó se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La solución se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (187 mg, 24% del teórico).

CL-EM (procedimiento 5): Tr = 1,35 min; EM (IEPpos): m/z = 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 50A

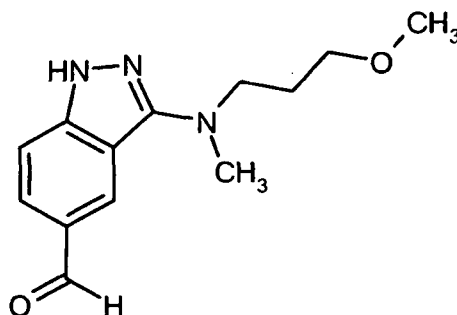
5-(1,3-Dioxan-2-il)-*N*-(3-metoxipropil)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-amina



- 5 A una solución de 187 mg (0,429 mmol) de 5-(1,3-dioxan-2-il)-*N*-(3-metoxipropil)-*N*-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-3-amina (Ejemplo 49A) en THF anhidro (12 ml) se añadieron 6,2 ml (6,2 mmol) solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) y etano-1,2-diamina (145 μ l). La solución se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de la adición de otros 6,2 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF), se continuó agitando a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico y con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido que quedó (131 mg, 99% del teórico) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,88 min; EM (IEPpos): m/z = 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 51A

3-[(3-Metoxipropil)(metil)amino]-1*H*-indazol-5-carbaldehído

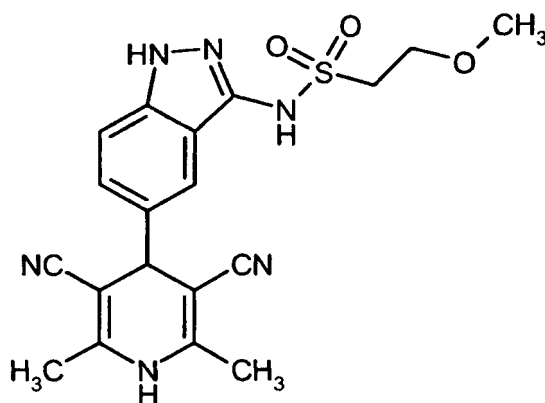


- 15 A una solución de 131 mg (0,429 mmol) de 5-(1,3-dioxan-2-il)-*N*-(3-metoxipropil)-*N*-metil-1*H*-indazol-3-amina (Ejemplo 50A) en etanol (7,0 ml) se añadieron 1,43 ml (4,29 mmol) ácido clorhídrico 3 M, y la solución se calentó hasta 90 °C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El material que quedó (107 mg, 99% del teórico) se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.
- CL-EM (procedimiento 5): Tr = 0,78 min; EM (IEPpos): m/z = 248 (M+H)⁺.

Ejemplos de preparación:

20 Ejemplo 1

N-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxietano-sulfonamida



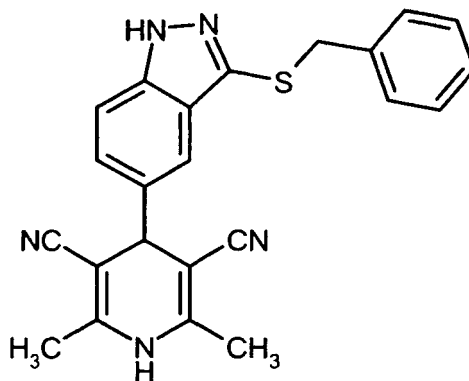
5 A 100 mg (0,256 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 3A) en diclorometano (4 ml) se añadieron 123 mg (0,77 mmol) de cloruro de 2-metoxietanosulfonilo y 0,11 ml (0,77 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml), y a la solución se añadieron 0,175 ml (2,27 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 32 mg (30% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,82 min; EM (IEPpos): m/z = 413 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,84 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 2

4-[3-(Bencilsulfanyl)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



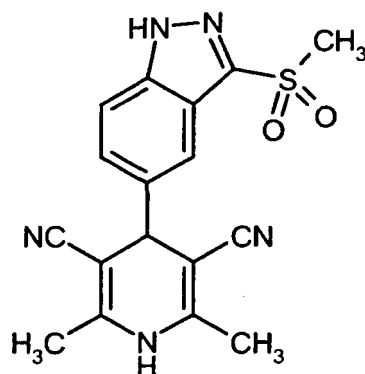
20 Procedimiento representativo para la reacción de Hantzsch de indazol-5-il carbaldehídos con 3-amino-but-2-enonitrilo (formación de 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilos):

El producto bruto obtenido en el Ejemplo 8A y 29,6 mg (0,361 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo en ácido acético (4 ml) se calentaron hasta 110 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) proporcionando 30 mg (46% del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,08 min; EM (IEPpos): m/z = 398 (M+H)⁺

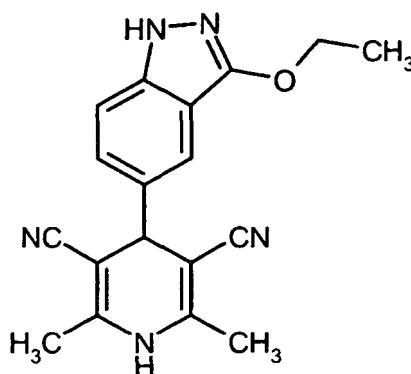
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,22 (s ancho, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,33-7,30 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 3

2,6-Dimetil-4-[3-(metilsulfonil)-1H-indazol-5-il]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo

5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 10A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 31 mg (60% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,55 min; EM (IEPpos): m/z = 354 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,28 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 4**4-(3-Etoxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**

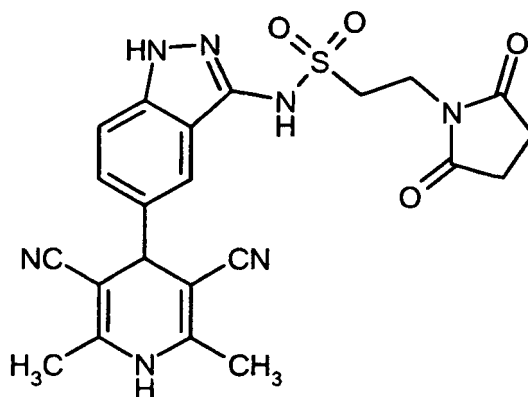
10

El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 12A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 36 mg (65% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,78 min; EM (IEPpos): m/z = 320 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,93 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,41 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 5**N-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il]-2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)jetanosulfonamida**



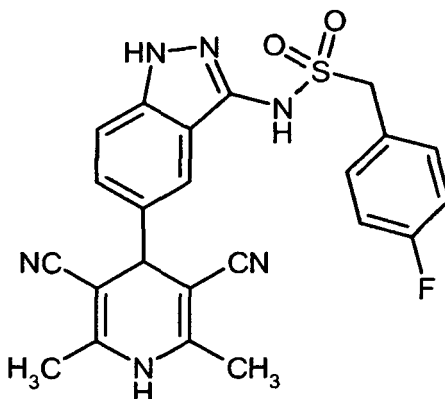
5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 100 mg (0,256 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 3A) y 173 mg (0,77 mmol) de cloruro de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etanosulfonilo. Rendimiento: 20 mg (17% del teórico).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,81 min; EM (IEPpos): m/z = 480 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,84 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,5 (s, 4H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 6

10 ***N*-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]-1-(4-fluorofenil)-metanosulfonamida**



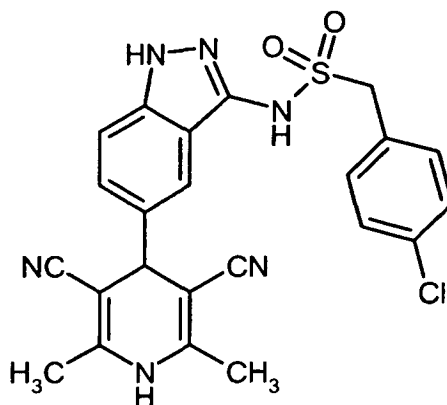
15 Se trataron con 0,042 ml (0,55 mmol) de ácido trifluoroacético 28 mg (0,05 mmol) de 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[[4-fluorobencil]sulfonil]amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 13A), disuelto en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 10 mg (41 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,00 min; EM (IEPpos): m/z = 463 (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,82 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 7

***N*-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-3-il]-1-(4-clorofenil)-metanosulfonamida**



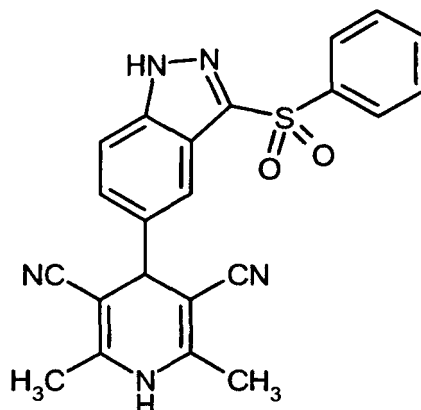
El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 6 partiendo de 100 mg (0,256 mmol) de 3-amino-5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 3A) y 346 mg (1,54 mmol) de cloruro de (4-clorofenil)metano-sulfonilo. Rendimiento: 4 mg (3% del teórico).

5 CL-EM (procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (IEPpos): m/z = 479 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,83 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,33 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 8

2,6-Dimetil-4-[3-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10

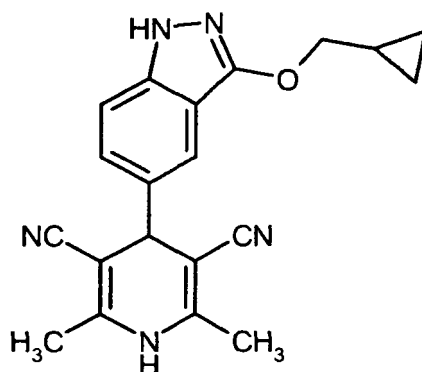
El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 15A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 39 mg (78% del teórico) de producto después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/ agua + TFA al 0,05%).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,88 min; EM (IEPpos): m/z = 416 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,31 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,06 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 9

4-[3-(Ciclopropilmetoxi)-1*H*-indazol-5-il]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



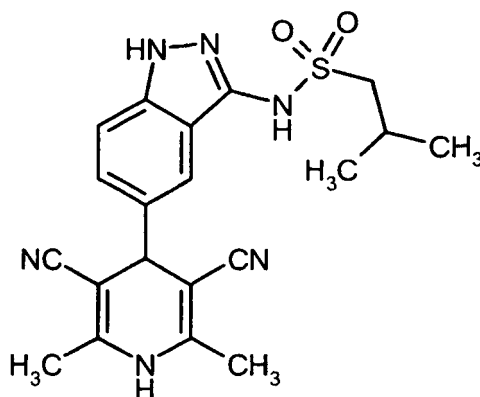
El compuesto del epígrafe se preparó a partir del Ejemplo 17A de forma muy parecida al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 18 mg (62% del teórico) de producto después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/ agua + TFA al 0,05%).

5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,93 min; EM (IEPpos): m/z = 346 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,14 (d, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,35 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 10

N-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida



10

Se disolvieron en diclorometano (4 ml) 120 mg (0,19 mmol) de 3-{bis[(2-metilpropil)sulfonyl]amino}-5-(3,5-diciano-2,6-di-metil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 18A) y se trató con 0,161 ml (2,1 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato

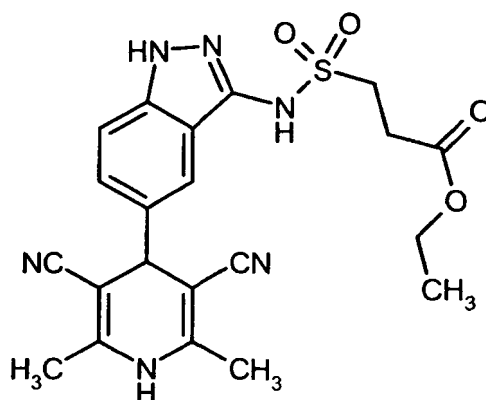
15 sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml), se trató con solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró entonces a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 13 mg (16% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,94 min; EM (IEPpos): m/z = 411 (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,76 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,27 (d, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,05 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 11

3-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il]sulfamoil)-propanoato de etilo



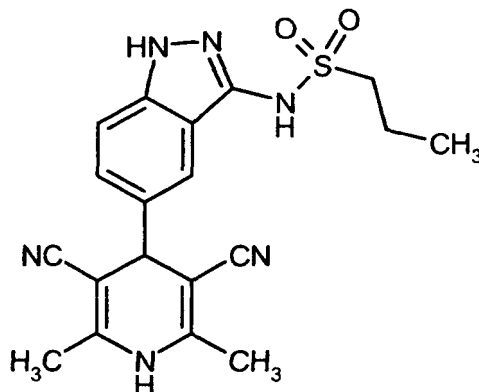
- 5 Se disolvieron en diclorometano (4 ml) 41 mg (0,073 mmol) de 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[[3-etoxi-3-oxopropil]sulfonil]amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 19A) y se trató con 0,062 ml (0,8 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 33 mg (98% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 0,91 min; EM (IEPpos): m/z = 455 (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,81 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,17 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 12

N-[5-(3,5-Diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-il]propano-1-sulfonamida

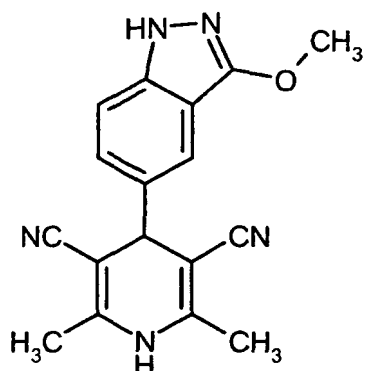


- 15 Se disolvieron en diclorometano (4 ml) 57,8 mg (0,12 mmol) de 5-(3,5-diciano-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-4-il)-3-[[propilsulfonil]amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 20A) y se trató con 0,1 ml (1,28 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) dando 13 mg (29% del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,65 min; EM (IEPpos): m/z = 397 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,75 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,3 (m, 2H, bajo la señal de H₂O), 1,80 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,00 (t, 3H) ppm.

- 25 **Ejemplo 13**

4-(3-Metoxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



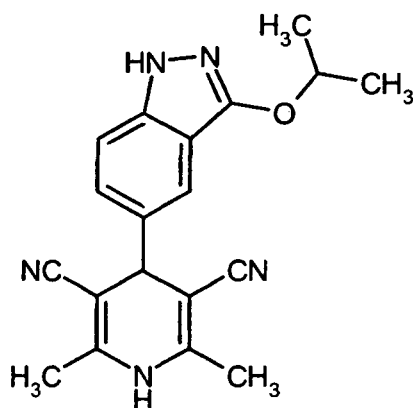
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 277 mg (1,57 mmol) del Ejemplo 22A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 194 mg (40% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,66 min; EM (IEPpos): m/z = 306 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,91 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 14

4-(3-Isopropoxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10

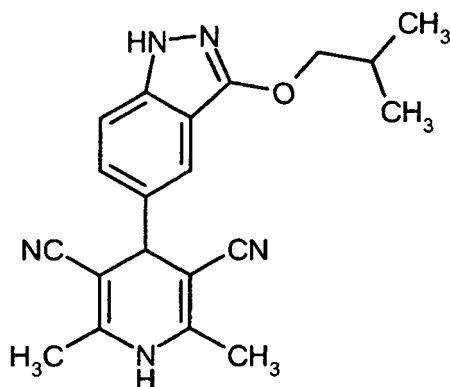
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 101 mg (0,495 mmol) del Ejemplo 24A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 58 mg (35% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,87 min; EM (IEPpos): m/z = 334 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,04 (sept, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,39 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 15

4-(3-Isobutoxi-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



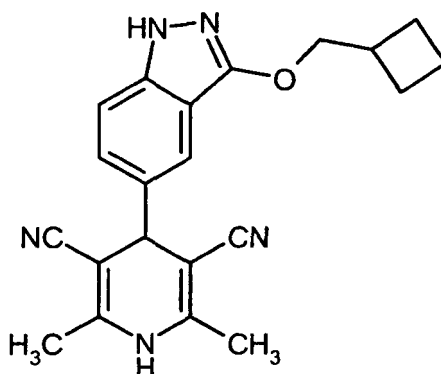
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 132 mg (0,605 mmol) del Ejemplo 26A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 24 mg (11% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,02 min; EM (IEPpos): m/z = 348 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,10 (d, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,01 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 16

4-[3-(Ciclobutilmetoxi)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10

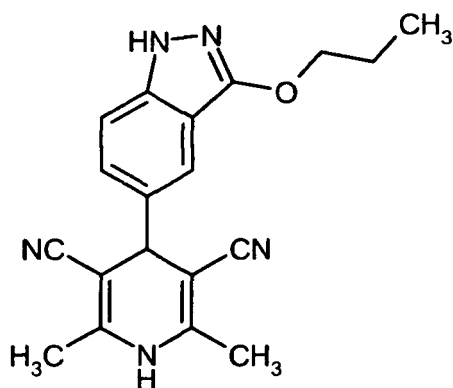
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 151 mg (0,656 mmol) del Ejemplo 28A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 87 mg (37% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,06 min; EM (IEPpos): m/z = 360 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,94 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,91 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 17

2,6-Dimetil-4-(3-propoxi-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



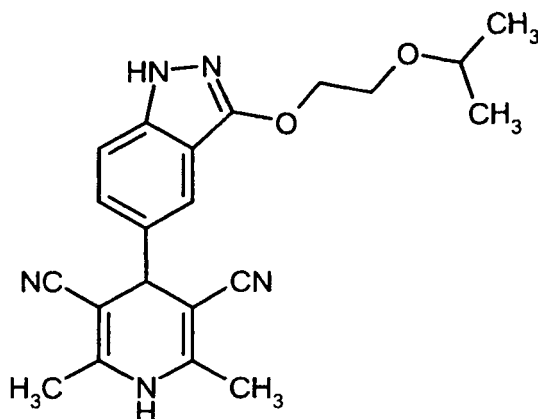
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 141 mg (0,686 mmol) del Ejemplo 30A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 75 mg (32% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

- 5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,89 min; EM (IEPpos): m/z = 334 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,92 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,01 (t, 2H) ppm.

Ejemplo 18

4-[3-(2-isopropoxietoxi)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10

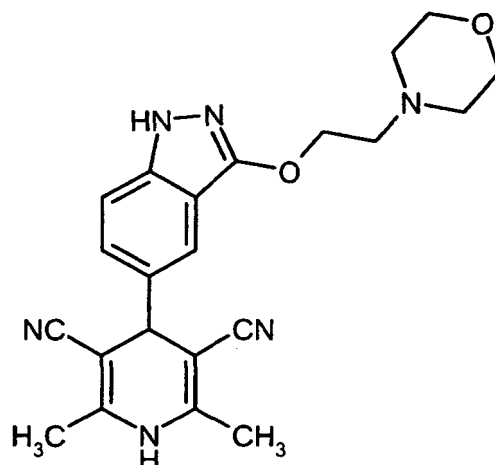
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 150 mg (0,604 mmol) del Ejemplo 32A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 167 mg (72% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,86 min; EM (IEPpos): m/z = 378 (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,97 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 1,12 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 19

2,6-Dimetil-4-{3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1H-indazol-5-il}-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



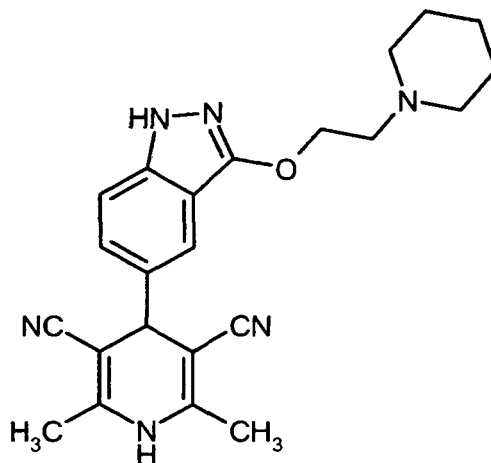
5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 98 mg (0,356 mmol) del Ejemplo 34A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 20 mg (13% del teórico) después de purificación, primero por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua) seguido por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,26 min; EM (IEPpos): m/z = 405 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,97 (s ancho, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 20

10 **2,6-Dimetil-4-{3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**



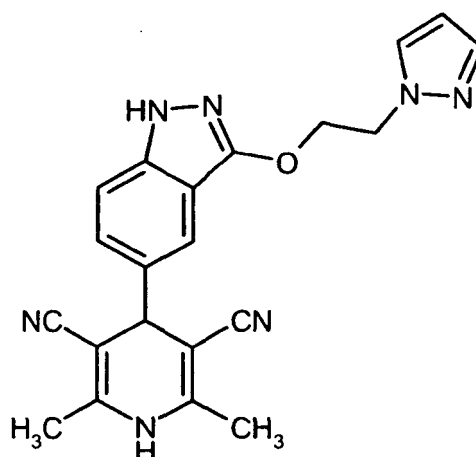
15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 278 mg (1,01 mmol) del Ejemplo 36A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 119 mg (29% del teórico) después de purificación, primero por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua) seguido por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/ metanol).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,34 min; EM (IEPpos): m/z = 403 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,01 (s ancho, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,04 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 21

20 **2,6-Dimetil-4-{3-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**



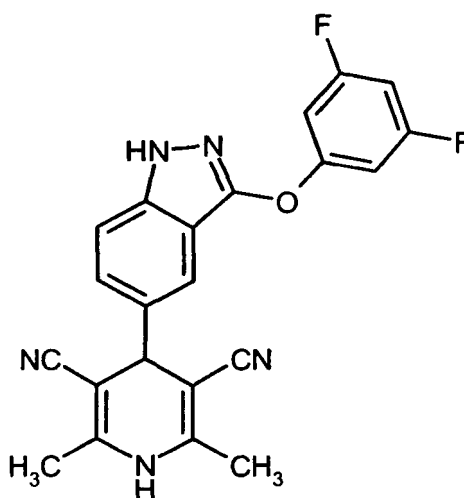
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 59 mg (0,230 mmol) del Ejemplo 38A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 30 mg (33% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

- 5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,70 min; EM (IEPpos): m/z = 386 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,04 (s ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 22

4-[3-(3,5-Difluorofenoxi)-1H-indazol-5-il]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10

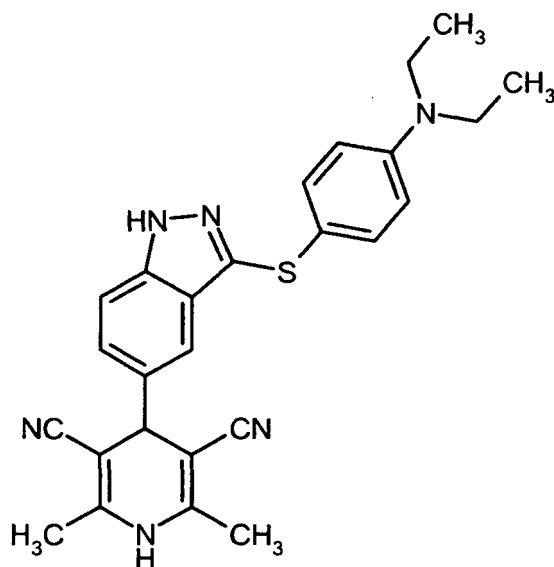
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 57 mg (0,211 mmol) del Ejemplo 40A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 39 mg (45% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 2,11 min; EM (IEPpos): m/z = 404 (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,72 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,53 (s, 1H), 2,03 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 23

4-(3-[[4-(Diethylamino)fenil]sulfanil]-1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



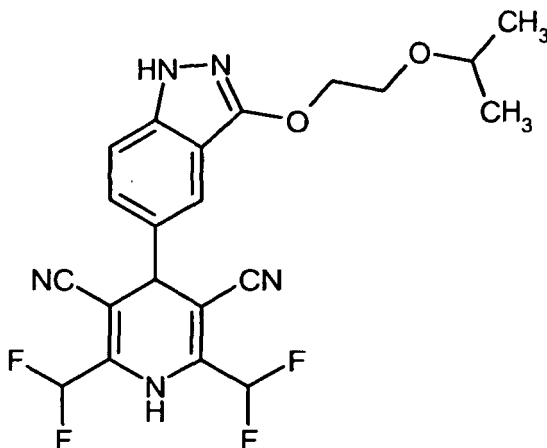
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 530 mg (1,630 mmol) del Ejemplo 42A de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 264 mg (35% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua).

5 CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,67 min; EM (IEPpos): m/z = 455 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,29 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,58 (d, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,03 (s, 6H), 1,04 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 24

2,6-Bis(difluorometil)-4-{3-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]-1H-indazol-5-il}-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



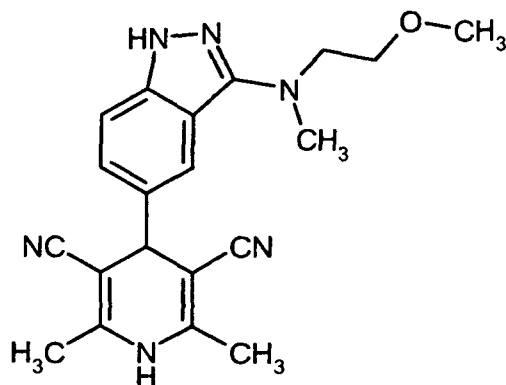
10

Se calentaron hasta 115 °C durante 1 h 80 mg (0,32 mmol) de 3-(2-isopropoxietoxi)-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 32A), 84 mg (0,71 mmol) de 3-amino-4,4-difluorbut-2-enonitrilo [que puede obtenerse por la reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetoneitrilo, véase Org. React. 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] y una pequeña cantidad de tamices moleculares de 4Å en polvo en ácido acético (310 μl). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,05%) dando 85 mg (59% del teórico) del compuesto del epígrafe.

15

CL-EM (procedimiento 5): Tr = 0,98 min; EM (IEPpos): m/z = 450 (M+H)⁺

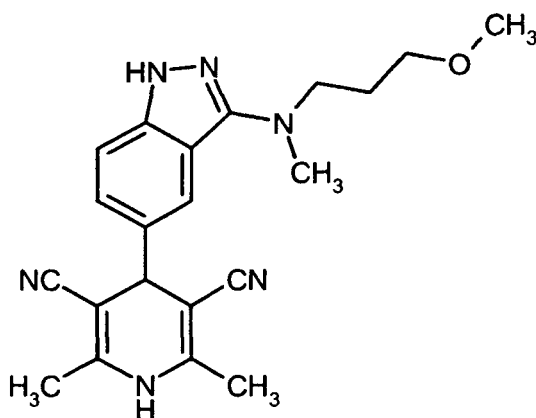
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 1,12 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 25**4-{3-[(2-Metoxietil)(metil)amino]-1H-indazol-5-il}-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**

5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 136 mg (0,583 mmol) de 3-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 48A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 39 mg (17% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v).

CL-EM (procedimiento 5): Tr = 0,82 min; EM (IEPpos): m/z = 363 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

10 Ejemplo 26**4-{3-[(3-Metoxipropil)(metil)amino]-1H-indazol-5-il}-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**

15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 106 mg (0,429 mmol) 3-[(3-metoxipropil)(metil)amino]-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 51A) de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 proporcionando 17 mg (10% del teórico) después de purificación por HPLC-FI (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v).

CL-EM (procedimiento 5): Tr = 0,82 min; EM (IEPpos): m/z = 377 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,85 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,48-3,38 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,89 (m, 2H) ppm.

B. Evaluación de la actividad biológica

20 La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo mediante 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 actividad de receptor con actividad tirosina cinasa c-Met (lecturas de NADH):

Se usa proteína c-Met humana recombinante (Invitrogen, Carlsbad, California, EE.UU.). Se usa como sustrato para

la reacción de cinasa el péptido KKKSPGEYVNIIEFG (JPT, Alemania). Para el ensayo, se añade mediante pipeta 1 µl de una solución concentrada 51 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos blanca (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 25 µl de una disolución de cMet (concentración final de 30 nM) y de piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; concentración final 8 mg/l) en tampón de ensayo de ácido [3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS), 50 mM, pH 7; MgCl₂, 10 mM; seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01%; Tritón X 100 al 0,01%; DTT, 2 mM] y la mezcla se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la reacción de cinasa se lleva a cabo mediante la adición de 25 µl de una solución de adenosina trifosfato (ATP, concentración final 30 µM), sustrato (concentración final de 100 µM), dinucleótido nicotinamida adenina (NADH, concentración final 50 µM) y ditiotreitól (DTT, concentración final 2 mM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incuba durante un tiempo de reacción de 100 minutos a 32°C.

A continuación, se evalúa la cantidad de sustrato fosforilado por medida del decrecimiento de fluorescencia de NADH. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 465 nm después de excitación a 340 nm se miden en un lector de fluorescencia, por ejemplo Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza). Los datos se normalizan (reacción de enzima con inhibidor = inhibición del 0%; resto de componentes del ensayo pero sin enzima = inhibición del 100%). Normalmente, los compuestos de ensayo se valoran en la misma placa de microvaloración a 9 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 1 nM (10 µM, 3,1 µM, 1,0 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM; las series de dilución se prepararon antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 51 veces mediante diluciones en serie 1:3) por duplicado para cada concentración, y los valores de CI₅₀ se calculan usando un programa informático desarrollado internamente.

Los compuestos de la invención, cuando se valoran en este ensayo, demuestran la capacidad de inhibir la actividad de tirosina cinasa c-Met a valores de CI₅₀ menores de 10 µM, preferentemente, menores de 1 µM.

Algunos valores de CI₅₀ representativos se muestran en la tabla a continuación.

Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
2	0,007
3	0,077
12	0,475
13	0,008
24	0,038
25	0,008

25 Ensayo de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea de receptor con actividad tirosina cinasa c-Met (formato alternativo):

Se usa el dominio cinasa recombinante marcado con His6 N-terminalmente de la c-Met humana (aminoácidos 960–1390), expresado en células de insectos (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad Ni-NTA y por cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex 200). Alternativamente, se puede usar c-Met (Millipore) disponible de forma comercial. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usa copolímero de poli-Glu biotinilada, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLC, Cis Biointernational, Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se añaden mediante pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO dentro de una placa de microvaloración de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 2 µl de una solución de c-Met en tampón de ensayo [Hepes 25 mM/NaOH, pH 7,5; MgCl₂ 5 mM; MnCl₂ 5 mM; ditiotreitól 2 mM; Tween 20 al 0,1% (v/v) (Sigma); seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v)], y la mezcla se incuba durante 15 min a 22°C proporcionando la preunión del compuesto de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. A continuación, la reacción de cinasa se lleva a cabo mediante la adición de 3 µl de una disolución de adenosina trifosfato (ATP, 16,7 µM; concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml, la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml ~ 30 nM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incuba 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 de la enzima y se elige apropiadamente para tener el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones de enzima típicas están en el intervalo de aproximadamente 0,03 nM (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XLent 40 nM y quelato PT66-Eu 2,4 nM, un anticuerpo marcado con quelato de europio (Perkin-Elmer)] en una solución de EDTA acuosa [EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,2% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH, pH 7,5].

La mezcla resultante se incuba durante 1 hora a 22 °C proporcionando la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al quelato PT66-Eu. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evalúa por medida de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato PT66-Eu hasta la estreptavidina-XLent. Por tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de excitación a 350 nm se miden en un lector de HTRF, por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizan (reacción de enzima con inhibidor = inhibición del 0%; resto de componentes del ensayo pero sin enzima = inhibición del 100%). Normalmente, los compuestos de ensayo se prueban en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; las series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones de reserva concentradas 100 veces por diluciones 1:3) por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon por un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático desarrollado internamente.

Los compuestos de la invención, cuando se valoran en este ensayo, demuestran la capacidad de inhibir la actividad de tirosina ciansa c-Met a valores de CI_{50} menores de 10 µM, preferentemente, menores de 1 µM.

Algunos valores de CI_{50} representativos se muestran en la tabla a continuación.

Ejemplo	CI_{50} (µM)
2	0,008
3	0,130
12	0,761
18	0,001
24	0,015
25	0,013

Ensayo de fosfo-c-Met:

Este es un ensayo similar a ELISA basado en células [Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, EE.UU.] usando células tumorales MKN-45 (carcinoma gástrico, adquirido de ATCC) sin estimulación de factores de crecimiento. Las células se sembraron en placas en medios de crecimiento totales (10.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en el día uno. En el día dos, después de un tratamiento con fármacos de dos horas en medio libre de suero, las células se lavaron y luego se lisaron (60 µl/pocillo usando tampón de lisis recomendado MSD) y se congelaron a -80 °C. También en el día dos, se bloquearon sitios de unión a anticuerpo no específicos en las placas de MSD fosfo-Met con Solución A de Bloqueo de MSD durante toda una noche a 4 °C. En el día tres, los lisados congelados se funden en hielo y se transfieren 25 µl de lisado a la placa de MSD fosfo-Met, durante 1 hora con agitación, después se lavaron una vez con medio salino tamponado con Tris + Tween 20 al 0,05% (TBST). Después de eliminar las proteínas no unidas, el anticuerpo anti-Met Sulfa-TAG de MSD se añade a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo (tras protocolo de MSD) a la placa durante 1 hora con agitación. La placa se lava después con tampón TBST tres veces antes de añadir Tampón de Lectura 1x. La placa se lee después en el instrumento MSD Discovery Workstation. Los datos en bruto, incluyendo pocillos con 10 µM de un compuesto de referencia (señal mínima) y pocillos de DMSO sin tratamiento de fármaco alguno (señal máxima), se introducen en el programa Analyze 5 para determinaciones de valor de CI_{50} .

Ensayo de fosfo-c-Met celular:

Se incubaron células de adenocarcinoma gástrico humano (MKN45, adquiridas de ATCC) sembradas en placas de microvaloración de 384 pocillos (9000 células/pocillo) en 25 µl de medios de crecimiento completos durante 24 h a 37 °C con CO₂ al 5%. En el día dos, después de un tratamiento con fármacos de dos horas en medios con suero reducido que contienen FCS al 0,1 %, las células se lavaron y se lisaron. Los lisados se transfieren a placas de BSA bloqueado con anticuerpo de captura de c-Met preunido [adquirido de Mesoscale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, EE.UU.] durante 1 hora con agitación, después de lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05% (TBST). Siguiendo el protocolo de MSD, el anticuerpo de detección de anti-fosfo-c-Met Sulfa-TAG se añade a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpos a la placa durante 1 hora con agitación a ta. Después de lavar los pocillos con tampón de Tris, se añade tampón de lectura 1x, y las placas se miden en el Sector Imager 6000 (adquirido de Mesoscale). Se calculan valores de CI_{50} a partir de curvas de respuesta a dosis usando un Ajuste de Marquardt-Levenberg.

45 Ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro*:

El ensayo de proliferación celular tumoral adherente usado para valorar los compuestos de la presente invención

implica una lectura denominada Valoración Celular-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 metabólicamente activas (que proliferan).

Las células H460 (carcinoma pulmonar, adquiridas de ATCC) se cultivan en placas de 96 pocillos a 3000 células/pocillo en medios completos con suero de ternera fetal al 10% y se incuban 24 horas a 37 °C. Veinticuatro horas después de cultivar, los compuestos de ensayo se añaden en un intervalo de concentración final de 10 nM a 20 µM en diluciones en serie a una concentración de DMSO final del 0,2%. Las células se incuban durante 72 horas a 37 °C en medios de crecimiento completos después de adición del compuesto de ensayo. En el día 4, usando un kit de ensayo Promega Cell Titre-Glo Luminescent[®], las células se lisan y se añaden 100 µl de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezclan y se incuban a temperatura ambiente durante 8 minutos. Las muestras se leen en un luminómetro midiendo la cantidad de ATP presente en los lisados celulares de cada pocillo, que corresponde al número de células viables en cada pocillo. Los valores leídos en la incubación de 24 horas se restan como valores del Día 0. Los valores leídos en la incubación de 24 horas se restan como valores del Día 0. Para la determinación de los valores de CI₅₀, se puede usar un análisis de regresión lineal determinando la concentración de fármaco que da como resultado un 50% de inhibición de proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se puede aplicar a diferentes líneas de interés, que incluyen, pero no se limitan a, CAKI-1, MNK-45, GTL-16, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15 y HCT116.

20 C. Ejemplos relativos a composiciones farmacéuticas

Composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución intravenosa estéril:

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

Polvo liofilizado para administración intravenosa:

Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril inyectable o dextrosa al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye además con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra bien mediante una inyección intravenosa de gran tamaño o mediante infusión intravenosa durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular:

La siguiente solución o suspensión se puede preparar para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto deseado, insoluble en agua de la presente invención; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio; 4 mg/ml de TWEEN 80; 9 mg/ml de cloruro de sodio; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

Cápsulas de envuelta dura:

Se prepara un gran número de cápsulas monodosis llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales, cada una con 100 mg de ingrediente activo pulverizado, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

40 Cápsulas de gelatina blanda:

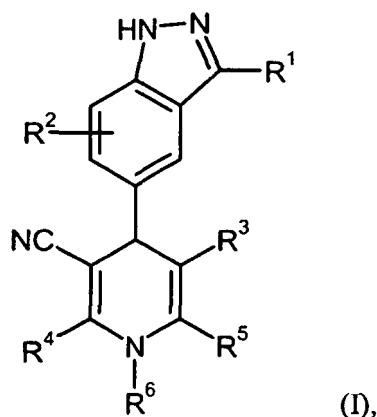
Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol preparando una mezcla de medicamento miscible en agua.

Comprimidos:

Se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales, de tal forma que la monodosis sea 100 mg de ingrediente 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 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar su sabor agradable, mejorando la presentación y estabilidad, o retardando la absorción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R^1 es un grupo de fórmula $-NR^7R^8$, $-NR^9-C(=O)-R^{10}$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-OR^{13}$, $-S(=O)_n-R^{14}$ o $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, en la que

n es 0, 1 o 2,

10 R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} y R^{14} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que

15 (i) dichos cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

y

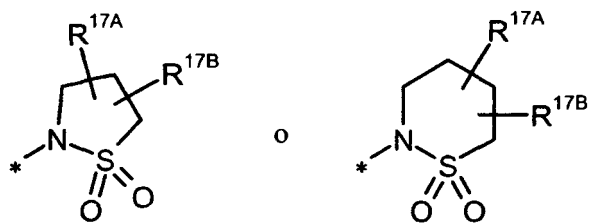
20 (ii) dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquilamino (C_1-C_4)carbonilo, di-alquilamino (C_1-C_4)carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_7), 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

R^9 es alquilo (C_1-C_6),

R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

o

30 R^{11} y R^{12} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO_2 al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

y

R^{17A} y R^{17B} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo (C_1-C_4),

R^{15} y R^{16} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6), y

(ii) dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_4) carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquilamino (C_1-C_4) carbonilo, di-alquilamino (C_1-C_4) carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_7), 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

R^{15} y R^{16} 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 N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_6),

R^2 es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo,

R^3 es ciano o un grupo de la fórmula $-C(=O)-OR^{18}$ o $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, en la que

R^{18} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7), o es cicloalquilo (C_4-C_7),

y

R^{19} y R^{20} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7),

R^4 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro, o es ciclopropilo o amino,

R^5 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en los que

(i) dicho sustituyente alcoxi (C_1-C_4) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

y

(ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

5 o

R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

10 y

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo.

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

R¹ es un grupo de la fórmula -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)-R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -OR¹³, -S(=O)_n-R¹⁴ o -SO₂-NR¹⁵R¹⁶, en la que

15 n es 0 o 2,

R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

20 R⁸, R¹⁰, R¹², R¹³ y R¹⁴ está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

25 y

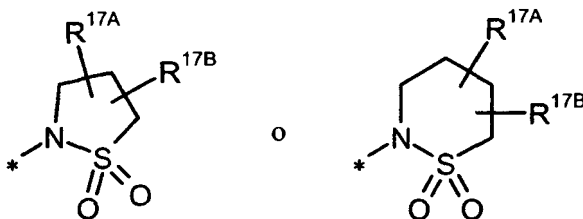
(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) carbonilo, di-alquilamino (C₁-C₄) carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),35 R⁹ es alquilo (C₁-C₄),

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

R¹¹ y R¹² están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO₂ al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



40

en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

y

R^{17A} y R^{17B} son, de forma independiente, hidrógeno o metilo,

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

R¹⁶ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) carbonilo, di-alquilamino (C₁-C₄) carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, 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 de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

o

R¹⁵ y R¹⁶ 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 N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

R² es hidrógeno, fluoro o cloro,

R³ es ciano o un grupo de la fórmula -C(=O)-OR¹⁸ o -C(=O)-NR¹⁹R²⁰, en la que

R¹⁸ es alquilo (C₁-C₄),

y

R¹⁹ y R²⁰ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄),

R⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro, o es amino,

R⁵ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de fluoro o con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en los que

(i) dicho sustituyente alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y

(ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

o

R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄),

y

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

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

R¹ es un grupo de la fórmula -NR⁷R⁸, -NR⁹-C(=O)-R¹⁰, -NR¹¹-SO₂-R¹², -OR¹³, -S(=O)_nR¹⁴ o -SO₂-NR¹⁵R¹⁶,
5 en las que

n es 0 o 2,

R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

R⁸, R¹⁰, R¹², R¹³ y R¹⁴ está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, y

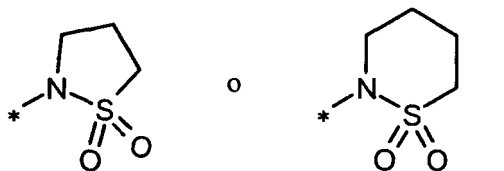
(ii) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

R⁹ es metilo o etilo,

R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo,

o

R¹¹ y R¹² están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno y grupo SO₂ al que están unidos, forman un resto heterocíclico de la fórmula



en las que * denota el punto de unión al resto indazol,

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

R¹⁶ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino, y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros,

en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,

o

- 5 R^{15} y R^{16} están unidos y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- R^2 es hidrógeno o fluoro,
- R^3 es ciano,
- R^4 es metilo, trifluorometilo o amino,
- 10 R^5 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que
- (i) dicho sustituyente alcoxi (C_1-C_4) está opcionalmente adicionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- 15 y
- (ii) dichos sustituyentes mono-alquilamino (C_1-C_4) y di-alquilamino (C_1-C_4) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y etoxi,
- o
- 20 R^5 es cicloalquilo (C_3-C_6) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- y
- R^6 es hidrógeno o metilo.
- 25 **4.** El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que
- R^1 es un grupo de la fórmula $-NR^7R^8$, $-NR^{11}-SO_2-R^{12}$, $-OR^{13}$ o $-S(=O)_n-R^{14}$, en las que
- n es 0 o 2,
- R^7 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,
- 30 R^8 , R^{12} , R^{13} y R^{14} está seleccionado cada uno del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que
- (i) dichos cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- 35 y
- (ii) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que dichos sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_6) y heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros están a su vez
- 40 opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y dietilamino,
- y
- R^{11} es hidrógeno o metilo,
- 45 R^2 es hidrógeno o fluoro,
- R^3 es ciano,

R⁴ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

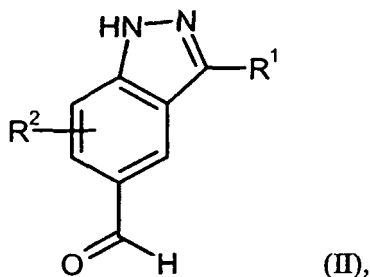
R⁵ es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

y

R⁶ es hidrógeno.

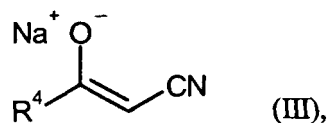
5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) definido en las reivindicaciones 1 a 4, en la que R⁶ es hidrógeno, **caracterizado porque**

[A] se hace reaccionar un aldehído de fórmula (II)

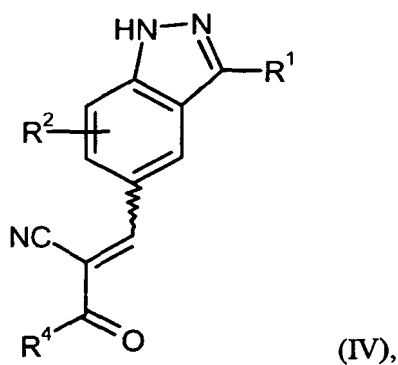


en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

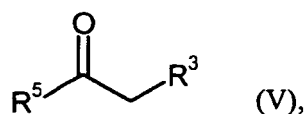
- 10 en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante, con un cianoenolato de fórmula (III)



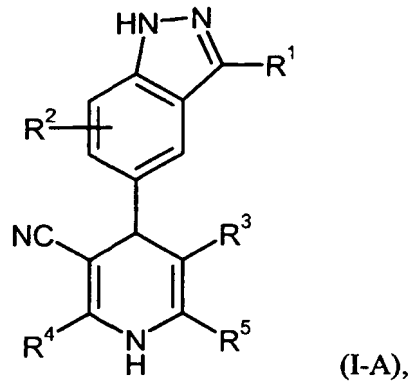
en la que R⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (IV)



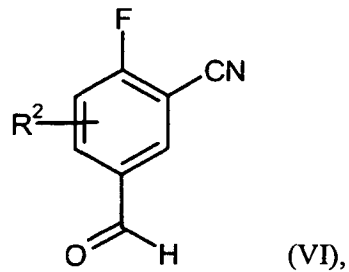
- 15 en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados descritos antes, y, seguidamente, el anterior es condensado con un compuesto de fórmula (V)



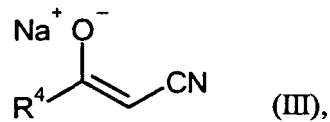
en la que R³ y R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de una fuente de amoníaco para dar el compuesto de fórmula (I-A)



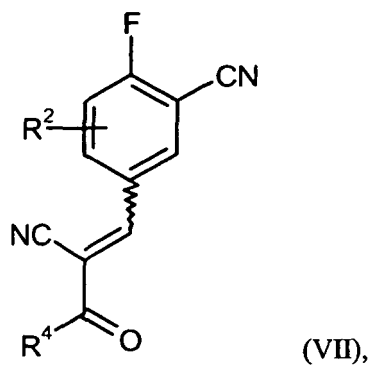
en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes, o [B] se hace reaccionar un aldehído de fórmula (VI)



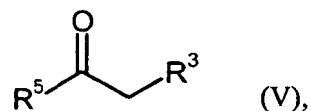
- 5 en la que R² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante con un cianoenolato de fórmula (III)



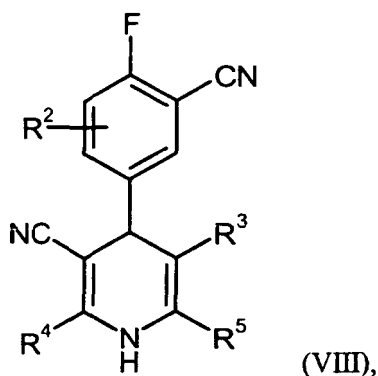
en la que R⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (VII)



- 10 en la que R² y R⁴ tienen los significados descritos antes, seguidamente, el anterior es condensado con un compuesto de fórmula (V)

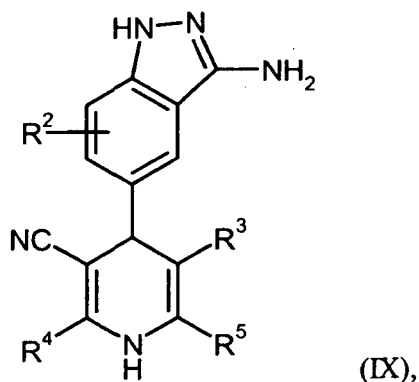


en la que R³ y R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,
 en presencia de una fuente de amoníaco para dar un compuesto de fórmula (VIII)



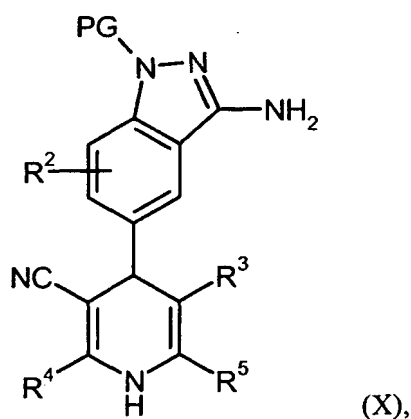
en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,

- 5 a continuación, el compuesto de fórmula (VIII) es tratado con hidrazina para proporcionar el 3-aminoindazol de fórmula (IX)



en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,

seguidamente, es convertido por procedimientos convencionales en el derivado N¹-protegido de fórmula (X)



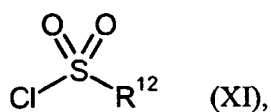
10

en la que R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados descritos antes,

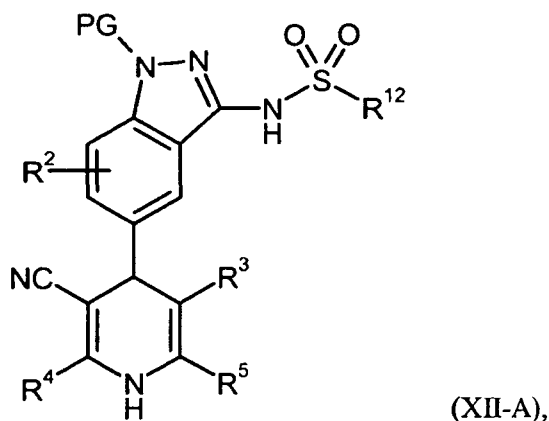
y

PG representa un grupo protector de indazol adecuado, preferentemente *tert*-butoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o *p*-metoxibencilo,

- 15 y se trata con un cloruro de sulfonilo de fórmula (XI)



en la que R^{12} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,
en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (XII-A)



- 5 en la que PG, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{12} tienen los significados descritos antes, opcionalmente seguido por N-alquilación con un compuesto de fórmula (XIII)

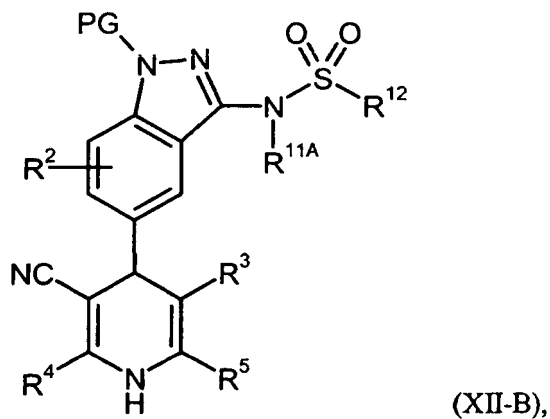


en la que

$\text{R}^{11\text{A}}$ representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

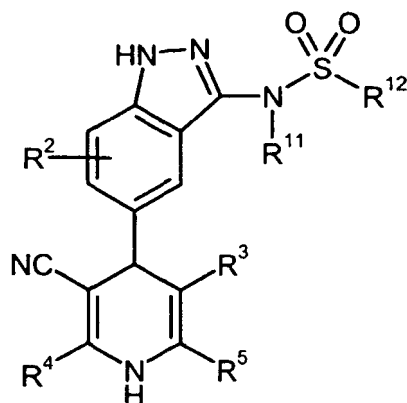
- 10 y

Z representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato o tosilato, en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (XII-B)



en la que PG, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $\text{R}^{11\text{A}}$ y R^{12} tienen los significados descritos antes,

- 15 y, finalmente, los compuestos resultantes de fórmula (XII-A) y (XII-B), respectivamente, se desprotegen por procedimientos convencionales para dar el compuesto de fórmula (I-B)



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} y R^{12} tienen los significados descritos antes,

seguido opcionalmente, cuando sea apropiado, por (i) separar los compuestos (I-A) y (I-B) así obtenidos en sus enantiómeros y/o diastereómeros respectivos, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) convertir los compuestos (I-A) y (I-B) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por tratamiento con los disolventes y/o ácidos o bases correspondientes.

- 5
6. Compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.
- 10
7. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.
8. El uso de la reivindicación 7, en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato y/o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, 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 definida en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.