

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 228**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10730728 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2451817**

54 Título: **Dihidroisoxazolopiridinas sustituidas con indazolilo y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

10.07.2009 EP 09008996

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

10.12.2013

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
LOBELL, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 228 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

Dihidroisoxazolopiridinas sustituidas con indazolilo y procedimientos de uso de las mismas

La presente invención se refiere a derivados de 4-(indazol-5-il)-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridina novedosos que tienen actividad inhibidora de proteintirosincinasa, a un procedimiento para la fabricación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o afecciones mediadas por c-Met, en particular, el cáncer y otros trastornos proliferativos.

El cáncer es una de las enfermedades extendidas más comunes. En 2002, más de 4,4 millones de personas en todo el mundo recibieron un diagnóstico de cáncer de mama, colon, ovario, pulmón o próstata y más de 2,5 millones de personas murieron por estas enfermedades devastadoras (Globocan 2002 Report, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/down-loads.htm>). Sólo en Estados Unidos, en 2005 se pronosticaron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por cáncer. Se esperaba que la mayoría de estos nuevos casos fuesen cánceres de colon (~100.000), de pulmón (~170.000), de mama (~210.000) y de próstata (~230.000). Para los próximos 10 años, se ha pronosticado un aumento tanto de la incidencia como de la prevalencia del cáncer de aproximadamente el 15 %, lo que refleja 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).

Los cánceres pueden surgir de muchas maneras, lo cual es una de las razones por las que su tratamiento es difícil. Una manera es la transformación de células por oncoproteínas, que surgen de proteínas celulares normales por mutaciones genéticas, lo que da lugar a una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas a partir de la que derivan una serie de oncoproteínas son las tirosincinasas (p. ej., la cinasa src) y, en particular, las tirosincinasas receptoras (RTK). En las dos últimas décadas, numerosas líneas de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por tirosincinasas receptoras (RTK) en la regulación de la proliferación celular en mamíferos. Recientemente, se han logrado resultados en clínica con inhibidores de molécula pequeña selectivos de tirosincinasas como agentes antitumorígenos.

El receptor c-Met es también una tirosincinasa receptora. Su potencial oncógeno se identificó a principios de los años 80, cuando se aisló una Met mutada a partir de una línea celular de osteosarcoma humano inducido químicamente 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: 29-33 (1984)].

La proteína Met celular es una proteína transmembranaria heterodimérica que se sintetiza como un precursor monocatenario de 190 kd [G.A. Rodrigues et al., Mol. Cell Biol. 11: 2962-70 (1991)]. El precursor se escinde dentro de la célula después del residuo de aminoácido 307 formando la cadena α de 50 kd y la cadena β de 145 kd, que están conectadas por puentes disulfuro. La cadena α es totalmente extracelular, mientras que la cadena β atraviesa la membrana plasmática. La cadena β está compuesta por un dominio sema N-terminal que, junto con la cadena α , media la unión del ligando. El resto del ectodominio de la cadena β está compuesto por un dominio rico en cisteína y cuatro dominios de inmunoglobulina y va seguido de la región transmembranaria y el dominio intracelular. El dominio intracelular contiene un dominio yuxtapuesto a la membrana, el dominio cinasa y un dominio C-terminal, que media la señalización posterior. Tras la unión del ligando, se induce una dimerización del receptor y se activa el dominio cinasa por una cascada de etapas de autofosforilación de tirosinas en la región yuxtapuesta a la membrana (Y1003), el bucle de activación de la cinasa (Y1234 y Y1235) y el dominio carboxiloterminale (Y1349 y Y1356). Las Y1349 e Y1356 fosforiladas comprenden el sitio de anclaje multisustrato para unir las proteínas de unión necesarias para la señalización de c-Met posterior [C. Ponzetto et al., Cell 77: 261-71 (1994)]. Uno de los sustratos más importantes para la señalización de c-Met es la proteína adaptadora de formación de andamiaje Gab1, que se une a Y1349 o a Y1356 por medio de un sitio de unión a fosfotirosina inusual (llamado mbs: sitio de unión a met) que origina una señal intracelular prolongada única. Otro sustrato importante es la proteína adaptadora Grb2. En función del contexto celular, estos adaptadores median la activación de diversas rutas de señales intracelulares como las que señalizan por medio de ERK/MAPK, P13K/Akt, Ras, JNK, STAT, NF κ B y β -catenina.

c-Met se activa exclusivamente por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión, y sus variantes de ajuste, que es su único ligando biológicamente activo conocido [L. Naldini et al., Oncogene 6: 501-4 (1991)]. El HGF tiene una estructura clara que revela similitudes con proteinasas de la familia del plasminógeno. Está compuesto por un dominio aminoterminal seguido de cuatro dominios kringle y un dominio de homología de serina-proteasa, que no es enzimáticamente activo. De forma similar al c-Met, el HGF se sintetiza como un precursor monocatenario inactivo (pro-HGF), que se escinde fuera de la célula por serina-proteasas (p. ej., activadores del plasminógeno y factores de coagulación) y se convierte en un heterodímero activo de cadenas α y β unidas por un puente disulfuro. El HGF se une con alta afinidad a proteoglucanos de heparán-sulfato, lo que lo mantiene asociado principalmente a la matriz extracelular y limita su difusión. Los análisis de la estructura cristalina indican que el HGF forma un dímero que, tras unirse a c-Met, induce la dimerización del receptor.

El HGF lo expresan células mesenquimales, y su unión a c-Met, que se expresa ampliamente en particular en células epiteliales, da lugar a efectos pleiotrópicos en una variedad de tejidos que incluyen células epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas. En general, los efectos incluyen uno o todos los fenómenos siguientes:

i) estimulación de la mitogenia; el HGF se identificó por su actividad mitógena en los hepatocitos; ii) estimulación de la invasión y la migración; en un planteamiento experimental independiente, se identificó el HGF como factor de dispersión basándose en su inducción de la motilidad celular ("dispersión"); y iii) estimulación de la morfogenia (tubulogenia). El HGF induce la formación de túbulos ramificados a partir de células renales caninas en una matriz de colágeno. Además, existen pruebas de ratones modificados genéticamente y de experimentos con cultivos celulares que indican que c-Met actúa como un receptor de supervivencia y protege a las células de la apoptosis [N. Tomita et al., *Circulation* 107: 1411-1417 (2003); S. Ding et al., *Blood* 101: 4816-4822 (2003); Q. Zeng et al., *J. Biol. Chem.* 277: 25203-25208 (2002); N. Horiguchi et al., *Oncogene* 21: 1791-1799 (2002); A. Bardelli et al., *Embo J.* 15: 6205-6212 (1996); P. Longati et al., *Cell Death Differ.* 3: 23-28 (1996); E.M. Rosen, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 47: 227-234 (1993)]. La ejecución coordinada de estos procesos biológicos por HGF da lugar a un programa genético específico llamado "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 los mioblastos desde las somitas de las extremidades. La alteración genética de los genes de c-Met o HGF da lugar a fenotipos idénticos, lo que demuestra su interacción exclusiva. El papel fisiológico de c-Met/HGF en el organismo adulto se comprende peor, pero las pruebas experimentales sugieren que están implicados en la cicatrización de heridas, la regeneración tisular, la hematopoyesis y la homeostasis tisular.

La identificación de la oncoproteína TPR-MET fue un primer indicio de que c-Met podía desempeñar un papel en la tumorigenia. De una serie de planteamientos experimentales diferentes se derivan pruebas sustanciales adicionales. La sobreexpresión de c-Met o HGF en líneas celulares humanas y murinas induce tumorigenicidad y un fenotipo metastásico cuando se expresan en ratones atímicos. La sobreexpresión transgénica de c-Met o HGF induce tumorigenia en ratones.

Los más desconcertante es que se han identificado mutaciones de sentido alterado de c-Met o mutaciones que activan el receptor en carcinomas renales papilares hereditarios y esporádicos (HPRC), así como en otro tipos de cáncer como los cánceres de pulmón, gástrico, de hígado, de cabeza y cuello, ovárico y cerebral. Es significativo el hecho de que se segreguen mutaciones específicas de c-Met en familias de HPRC con la enfermedad, lo que establece una relación causal entre la activación de c-Met y el cáncer en seres humanos [L. Schmidt et al., *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar et al., *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]. Las mutaciones activadoras de la actividad transformadora más fuerte se sitúan en el bucle de activación (D1228N/H y Y1230H/D/C) y en el bucle P+1 adyacente (M 1250T). Cerca del bucle catalítico y en el interior del lóbulo A del dominio cinasa se han encontrado mutaciones adicionales más débiles. Además, se han observado algunas mutaciones en el dominio de c-Met yuxtapuesto a la membrana en tumores de pulmón que no activan directamente la cinasa, sino que estabilizan la proteína al hacerla resistente a la ubiquitinación y la posterior degradación [M. Kong-Beltran et al., *Cancer Res.* 66: 283-9 (2006); T.E. Taher et al., *J. Immunol.* 169: 3793-800 (2002); P. Peschard et al., *Mol. Cell* 8: 995-1004 (2001)]. Resulta interesante el hecho de que las mutaciones somáticas de c-Met se asocian con una agresividad aumentada y metástasis extensas en diversos cánceres. Aunque la frecuencia de las mutaciones somáticas y de línea germinal es baja (inferior al 5 %), se han observado otros mecanismos principales que conducen a una desregulación de la señalización de c-Met, en ausencia de mutaciones, por mecanismos paracrinos o autocrinos. Se ha observado activación paracrina en tumores que derivan de células mesenquimales, como osteosarcomas o rhabdomyosarcomas, que producen HGF de forma fisiológica, y en glioblastomas y carcinomas de mama, que son de origen ectodérmico.

Sin embargo, los casos más frecuentes son los carcinomas donde se sobreexpresa c-Met, como se observa en carcinomas de colon, páncreas, estómago, mama, próstata, ovario e hígado. La sobreexpresión puede surgir, por ejemplo, por amplificación génica, 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 adquirieron resistencia a la inhibición del receptor de EGF [J.A. Engelmann et al., *Science* 316: 1039-1043 (2007)]. Algunos tumores epiteliales que sobreexpresan c-Met también coexpresan HGF, lo que da lugar a una bucle autocrino estimulador de c-Met/HGF y, de este modo, eluden la necesidad de HGF derivado de células estromales.

En general, se ha descubierto que, típicamente, la activación anómala de c-Met en el cáncer humano se asocia con un mal pronóstico, independientemente del mecanismo específico [J.G. Christensen et al., *Cancer Lett.* 225: 1-26 (2005)].

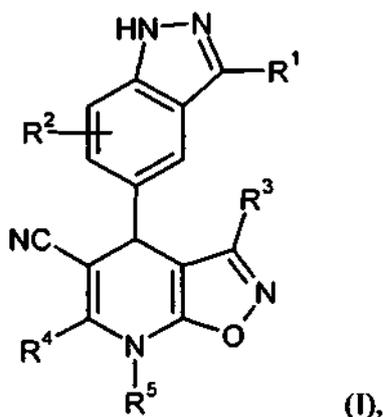
En resumen, se han realizado gran cantidad de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan c-Met como un importante objetivo del cáncer; se puede ver una lista completa en <http://www.vai.org/met> [C. Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-25 (2003)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar la señalización de Met anómala en tumores humanos que incluyen, entre otros, los antagonistas del HPF y los inhibidores de molécula pequeña. Actualmente, están en desarrollo clínico una serie de inhibidores de molécula pequeña, tales como ARQ-197 (Arqule), XL-880 (Exelixis) y PH-2341066 (Pfizer); se han recapitulado recientemente [J.J. Cui, *Expert Opin. Ther. Patents* 17: 1035-45 (2007)].

Por lo tanto, el problema técnico que se ha de resolver de acuerdo con la presente invención se puede ver en proporcionar compuestos alternativos con actividad inhibitoria sobre la cinasa c-Met, de modo que se ofrezcan nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met, en particular el cáncer y

otros trastornos proliferativos.

En el documento JP 2040385-A [n.º de documento CAS 113:40675] se han divulgado 4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridinas como antagonistas del calcio con actividad antihipertensora. En el documento WO 01/66544-A2, se describen derivados tricíclicos de 3-oxo-1,3,4,7-tetrahidroisoxazolo[3,4-b]piridina como agentes de apertura de canales de potasio útiles para el tratamiento de enfermedades urogenitales y de otro tipo. Recientemente, en el documento WO 2009/006580-A1, se han reivindicado dihidropiridinas condensadas con heteroarilos que actúan como bloqueantes de canales de calcio tardíos y el uso de las mismas para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. En el documento WO 2008/071451-A1 se han divulgado determinados derivados de 1,4-dihidropiridina con actividad inhibidora de la cinasa c-Met.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 4-(indazol-5-il)-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridina de fórmula general (I)



en la que

15 R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo, en el que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

20 en el que los grupos alquilo de dichos sustituyentes alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), a su vez, están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄) y

25 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6,

30 en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

R^1 es un grupo de fórmula $-NR^{6A}R^{6B}$ o $-OR^7$, en las que

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

35 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

40 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros

y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

R^{6A} y R^{6B} están unidos y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆),

R⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄),

R² es hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C₁-C₄), monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), a su vez, están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, y en el que dichos grupos cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo.

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

Preferentemente, las sales para los fines de la presente invención son 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).

Las sales 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 naftalenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

10 Los hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua, tal como, por ejemplo, hemi, mono o dihidratos.

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

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

20 También se apreciará que, cuando en los compuestos de la invención están presentes dos o más centros asimétricos, frecuentemente serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan modos de realización preferentes. Se pretende que los estereoisómeros puros, los diastereómeros puros, los enantiómeros puros y las mezclas de los mismos, estén dentro del alcance de la invención.

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

25 Todos los isómeros, tanto separados, como puros, parcialmente puros o en mezcla racémica, de los compuestos de la presente invención se engloban en el alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isómeras se pueden llevar a cabo por técnicas ordinarias conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereómeras se pueden separar en los isómeros individuales por procedimientos cromatográficos o cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros por procedimientos cromatográficos sobre fases quirales o por resolución.

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

A menos que se indique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones para los sustituyentes y restos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones:

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

De forma ilustrativa y preferente, alcoxi representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

40 En general, monoalquilamino representa un radical amino que tiene un resto alquilo unido al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino.

45 En general, dialquilamino representa un radical amino que tiene dos restos alquilo seleccionados independientemente unidos al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N, N-diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-n-butil-N-metil-amino, N-terc-butil-N-metilamino.

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

50 En general, heterocicloalquilo representa un radical heterocíclico saturado mono o bicíclico que tiene un número total de 4 a 7, preferentemente de 4 a 6 átomos de anillo, que incluyen de 3 a 6, preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, O, S, SO y SO₂, sistema de anillo que puede estar unido por medio de un átomo de carbono de anillo o, si es posible, por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos no limitantes incluyen azetidino, oxetanio, tietanio, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, sulfolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino,

5 piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, perhidroazepinilo, perhidro-1,4-diazepinilo, perhidro-1,4-oxazepinilo, 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 particular preferencia a radicales heterocicloalquilo monocíclicos de 4 a 6 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N y O, tales como, de modo ilustrativo y preferente, azetidino, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolano, pirrolidino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

Azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino se refieren específicamente al radical heterocicloalquilo correspondiente unido al resto de la molécula por medio de un átomo de nitrógeno de anillo.

10 En general, heteroarilo representa un radical heterocíclico aromático monocíclico que tiene un número total de 5 o 6 átomos de anillo, que incluyen de 2 a 5 átomos de carbono y hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, O y S, sistema de anillo que puede estar unido por medio de un átomo de carbono de anillo o, si es posible, por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos no limitantes incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se da preferencia a radicales heteroarilo de 6 miembros que tienen hasta 2 átomos de nitrógeno, tales como piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo, y a radicales heteroarilo de 5 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S, tales como tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo.

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

20 Oxo representa un átomo de oxígeno unido con un doble enlace.

A lo largo del presente documento, por motivos de simplicidad, se da preferencia al uso del lenguaje en singular sobre el lenguaje en plural, pero por lo general, si no se indica otra cosa, se pretende incluir el lenguaje en plural. P. ej., se pretende que 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)" incluya el tratamiento simultáneo de más de una enfermedad, así como la administración de más de un compuesto de fórmula (I).

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

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

30 (i) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

35 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que

R⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

40 (i) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

45 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄),

50 R² es hidrógeno o flúor,

R³ es hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, fenilo y piridilo, en el que

- (i) dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo y metilo,
- (ii) dichos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄), y
- (iii) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,
- en el que el grupo alquilo de dicho sustituyente alcoxi (C₁-C₄), a su vez, está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y en el que dichos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y
- R⁵ es hidrógeno o metilo.
- En un modo de realización distinto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que R² es hidrógeno o flúor.
- En un modo de realización distinto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que R³ es hidrógeno o metilo.
- En otro modo de realización distinto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que R⁵ es hidrógeno.
- En un modo de realización preferente adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que
- R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₃) o hasta tres átomos de flúor, o
- R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que
- R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, monoalquilamino (C₁-C₃), dialquilamino (C₁-C₃), azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino,
- en el que dichos grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, metilo, oxo, metoxi y etoxi,
- R² es hidrógeno o flúor,
- R³ es hidrógeno o metilo,
- R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), fenilo y piridilo, en el que
- (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₃), amino, monoalquilamino (C₁-C₃) y dialquilamino (C₁-C₃), y
- (ii) dichos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo, y
- R⁵ es hidrógeno.
- En un modo de realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que
- R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o
- R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que
- R⁷ es alquilo (C₁-C₄),
- R² es hidrógeno o flúor,

R³ es hidrógeno o metilo,

R⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor, y

R⁵ es hidrógeno.

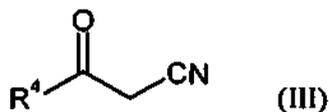
5 Las definiciones de restos indicadas específicamente en las respectivas combinaciones o combinaciones de restos preferentes también se reemplazan según se desee por definiciones de restos o sus combinaciones, independientemente de las combinaciones particulares indicadas para los restos. Son particularmente preferentes las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I) en la que R⁵ es hidrógeno, caracterizado porque, en primer lugar, un aldehído de fórmula (II)



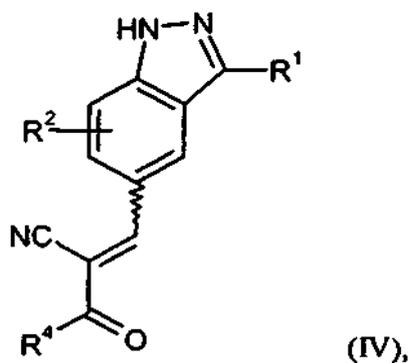
10

en la que R¹ y R² tienen los significados descritos anteriormente, se hace reaccionar con una cianocetona de fórmula (III)

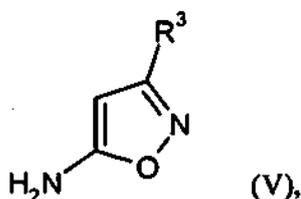


o un enolato de sodio de la misma, en la que R⁴ tiene el significado descrito anteriormente,

15 en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (IV)



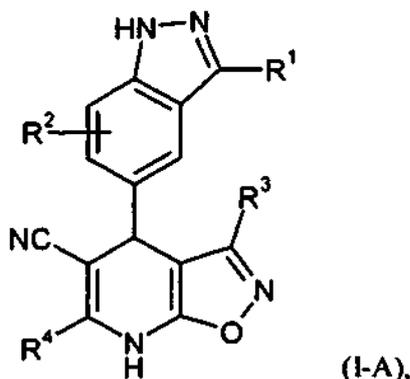
en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados descritos anteriormente, y entonces, este último se condensa con un compuesto de fórmula (V)



20

en la que R³ tiene el significado descrito anteriormente,

opcionalmente con ayuda de un catalizador ácido para dar el compuesto de fórmula (I-A)



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados descritos anteriormente,

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

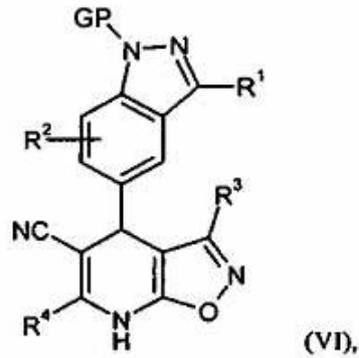
10 Por lo general, las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV) y (IV) + (V) → (I-A) se llevan a cabo en un disolvente inerte en un intervalo de temperaturas de desde +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente a presión atmosférica.

15 Son disolventes adecuados para este fin, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o clorotolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetonitrilo, piridina o ácido acético. También es posible usar mezclas de estos disolventes. La reacción (II) + (III) → (IV) se realiza preferentemente en diclorometano, tolueno, etanol o isopropanol a la temperatura de reflujo correspondiente a presión atmosférica, y la reacción (IV) + (V) → (I-A) se lleva a cabo preferentemente en etanol o isopropanol, también a la temperatura de reflujo a presión atmosférica.

20 De forma ventajosa, la reacción (II) + (III) → (IV) se puede realizar en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente de deshidratación tal como, por ejemplo, tamices moleculares. Son ejemplos de ácidos adecuados, el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido metanosulfónico y el ácido p-toluenosulfónico; son bases adecuadas, en particular, la piperidina o la piridina. En función de la reactividad de los componentes, la conversión (IV) + (V) → (I-A) se puede realizar sin reactivos auxiliares adicionales, o se puede facilitar por catálisis ácida, preferentemente usando ácido acético.

25 La secuencia de reacción (II) → (IV) → (I-A) se puede realizar en dos etapas separadas como se describe anteriormente, o empleando un procedimiento en un solo recipiente, es decir, sin aislamiento intermedio del compuesto (IV) [para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en general, véanse, 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., ibidem 1977, 1895; H. Meier et al., ibidem 1976, 1762; F. Bossert et al., Angew. Chem. 1981, 93, 755].

30 Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ es alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo convirtiendo el compuesto de fórmula (I-A) por procedimientos ordinarios en primer lugar en el derivado de indazol N'-protegido de fórmula (VI)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente, y

GP representa un grupo protector de indazol adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o *p*-metoxibencilo,

5 seguido de N-alquilación de la dihidropiridina con un compuesto de fórmula (VII)

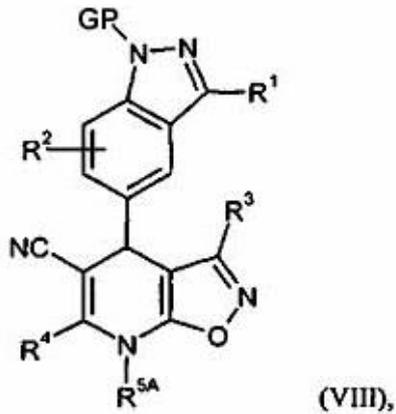


en la que

R^{5A} representa alquilo (C_1 - C_4) o ciclopropilo, y

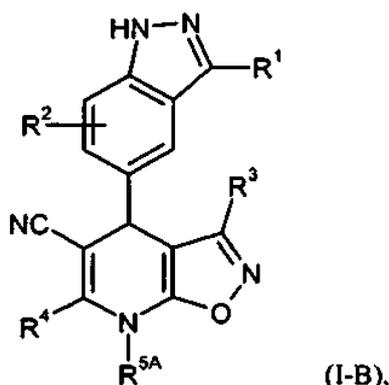
Z representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato o tosilato,

10 en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



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

y la retirada posterior del grupo protector GP usando procedimientos ordinarios para dar el compuesto de fórmula (I-B)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R^{5A} tienen los significados descritos anteriormente.

Por lo general, la introducción y la retirada del grupo protector de indazol GP en las etapas del procedimiento (I-A) → (VI) y (VIII) → (I-B), respectivamente, se lleva a cabo por procedimientos ordinarios bien conocidos en la técnica [véanse, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984]. Preferentemente, en el procedimiento anterior se usa como grupo protector terc-butoxicarbonilo (Boc), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o p-metoxibencilo (PMB). Por lo general, la retirada de estos grupos se lleva a cabo 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, llevar a cabo la retirada sin un disolvente inerte adicional. Cuando se usa el grupo SEM para la protección del indazol, de forma alternativa, se puede llevar a cabo la escisión por tratamiento con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de potasio o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano.

En algunos casos, sin embargo, puede ser más conveniente realizar la etapa de N-alquilación de la dihidropiridina sin el bloqueo previo del nitrógeno N' del indazol y, preferentemente, separar las mezclas de producto que pueden resultar usando procedimientos cromatográficos.

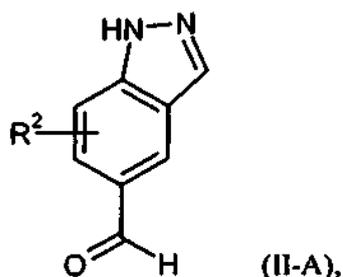
Son disolventes inertes para la reacción de alquilación (VI) + (VII) → (VIII), por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como acetonitrilo, N,N dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Preferentemente, se emplean diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

En particular, son bases adecuadas para la etapa del procedimiento (VI) + (VII) → (VIII) carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, alcóxidos alcalinos con impedimento estérico tales como terc-butóxido de sodio o potasio, amidas alcalinas con impedimento estérico tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o amidas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Preferentemente, se usa carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o trietilamina.

En general, la reacción (VI) + (VII) → (VIII) se realiza a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de desde -20 °C hasta +120 °C, preferentemente a de 0 °C a +80 °C.

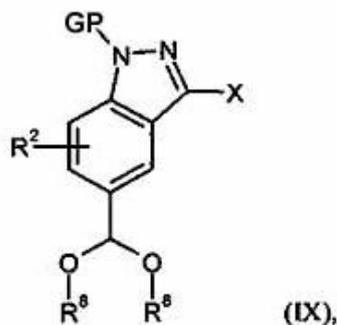
Si es oportuno, también se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención por transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los enumerados en R¹ y R⁴, partiendo de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos por los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos habituales conocidos por el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como reacciones de sustitución electrófila o nucleófila, reacciones de acoplamiento mediado por metales de transición (por ejemplo, reacciones de Suzuki o de Heck), oxidación, reducción, hidrogenación, halogenación, alquilación, aminación, hidroxilación y eterificación, y también la introducción y la retirada de grupos protectores temporales.

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



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

se halogena en primer lugar en la posición 3 y se convierte en el derivado diprotegido de fórmula (IX)



5 en la que GP y R^2 tienen los significados descritos anteriormente,

X representa cloro, bromo o yodo y

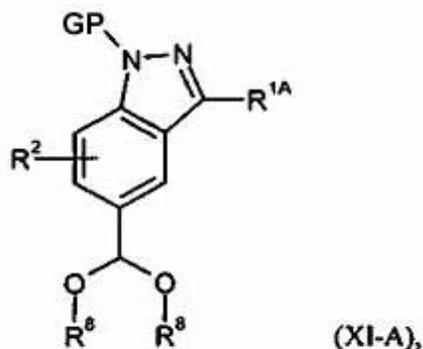
R^8 alquilo (C_1 - C_4), o ambos restos R^8 juntos forman un puente $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$, usando procedimientos ordinarios, y el compuesto de fórmula (IX) se acopla después por medio de un catalizador de metal de transición adecuado, preferentemente empleando catalizadores de cobre o paladio, bien

10 [A] con un compuesto de fórmula (X)



en la que

R^{1A} representa un resto R^1 enlazado en N u O de fórmula $-NR^{6A}R^{6B}$ u $-OR^7$, respectivamente, como se ha definido anteriormente, proporcionando un compuesto de fórmula (XI-A)



15

en la que GP, R^{1A} , R^2 y R^8 tienen los significados descritos anteriormente, o

[B] con un compuesto de fórmula (XII)



en la que

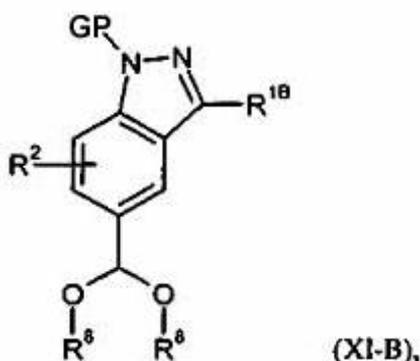
R^{1B} representa un resto R^1 enlazado en C, opcionalmente sustituido, seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y fenilo, como se define anteriormente, y

Q representa un grupo $-B(OR^9)_2$, $-MgHal$, $-ZnHal$ o $-Sn(R^{10})_3$, en los que

5 Hal es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo,

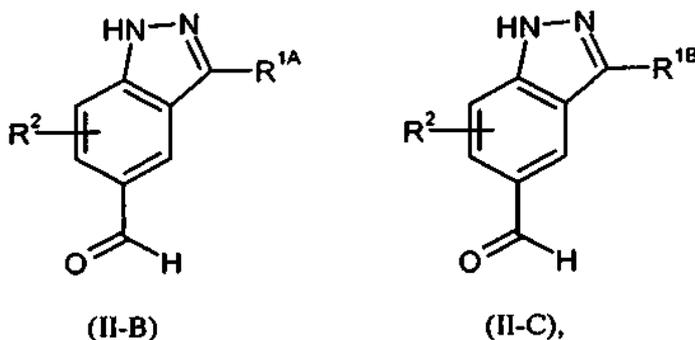
R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o ambos restos R^9 juntos forman un puente $-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, y

R^{10} es alquilo (C_1-C_4), para obtener un compuesto de fórmula (XI-B)



10 en la que GP, R^{1B} , R^2 y R^8 tienen los significados descritos anteriormente,

y por último se retiran secuencial o simultáneamente los grupos protectores usando procedimientos ordinarios para dar los aldehídos de indazolilo 3-sustituidos de fórmula (II-B) y (II-C), respectivamente,



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

15 Los disolventes inertes adecuados para las etapas del procedimiento (IX) + (X) \rightarrow (XI-A) y (IX) + (XII) \rightarrow (XI-B) incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y bis-(2-metoxietil)-éter, o disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidinona (NMP), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) y piridina. Cuando se emplea un alcohol alifático como reactivo de acoplamiento (X) [$R^{1A} = -OR^7$ con $R^7 =$ alquilo], también puede servir como disolvente un exceso del mismo. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Son disolventes preferentes el tolueno, el tetrahidrofurano, el 1,4-dioxano, la N,N-dimetilformamida y las mezclas de los mismos.

25 Las reacciones de acoplamiento (IX) + (X) \rightarrow (XI-A) y (IX) + (XII) \rightarrow (XI-B) se llevan a cabo con ayuda de un catalizador de metal de transición. Para este fin, son adecuados en particular los catalizadores de cobre, tales como los catalizadores de yoduro de cobre(I), y los catalizadores de paladio, tales como paladio sobre carbón activado, acetato de paladio(II), bis(dibencilidenacetona)-paladio(0), tris(dibencilidenacetona)-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 ligandos de fosfano adicionales 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) [véanse, por ejemplo, J. Hassan et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002); V. Farina, V. Krishnamurthy y W.J. Scott, en: The Stille Reaction, Wiley, Nueva York, 1998].

5 Las etapas del procedimiento (IX) + (X) → (XI-A) y (IX) + (XII) → (XI-B) se suelen realizar en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +200 °C, preferentemente de +80 °C a +180 °C, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar estas reacciones a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar [$0,5 \times 10^5$ - 5×10^5 Pa]). Además, de forma ventajosa, dichas transformaciones se pueden llevar a cabo por medio de irradiación de microondas concomitante.

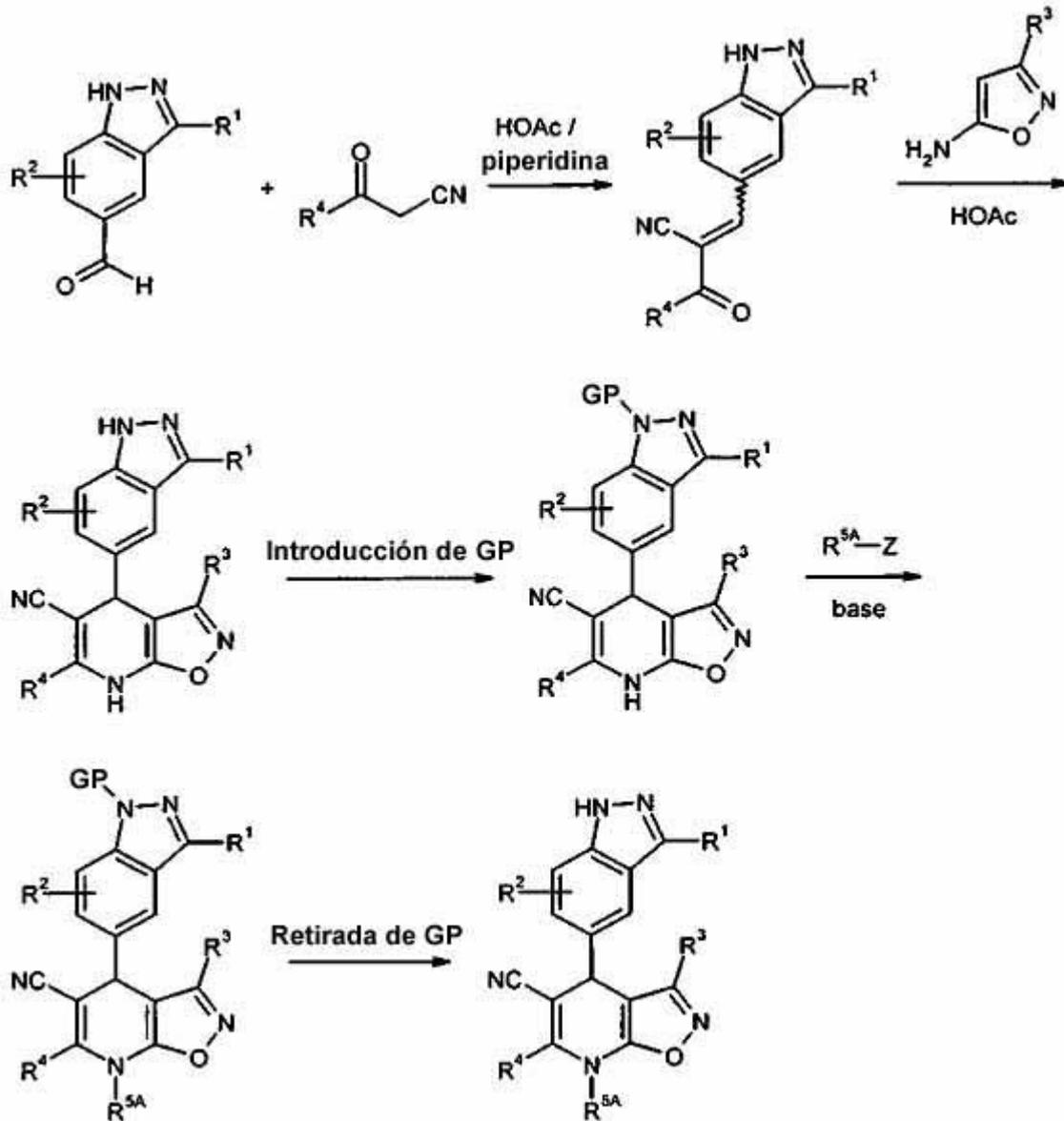
10 De forma alternativa, estas reacciones de acoplamiento de indazoles se pueden llevar a cabo en una etapa posterior del procedimiento de preparación, empleando compuestos de fórmula (I-A) o (I-B), por ejemplo, como precursores en los que R¹ es cloro o bromo. Los parámetros de reacción descritos anteriormente para las transformaciones (IX) + (X) → (XI-A) y (IX) + (XII) → (XI-B), tales como disolventes y catalizadores, se aplican de forma análoga. En algunos casos, en función de las condiciones de reacción y los reactivos específicos, estas reacciones de acoplamiento se pueden llevar a cabo directamente, es decir, sin protección previa del nitrógeno N¹ del indazol.

15 Los compuestos de fórmulas (II-A), (III), (V), (VII), (X) y (XII) bien están disponibles comercialmente, bien se conocen de la literatura o bien se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por adaptación de procedimientos ordinarios descritos en la literatura.

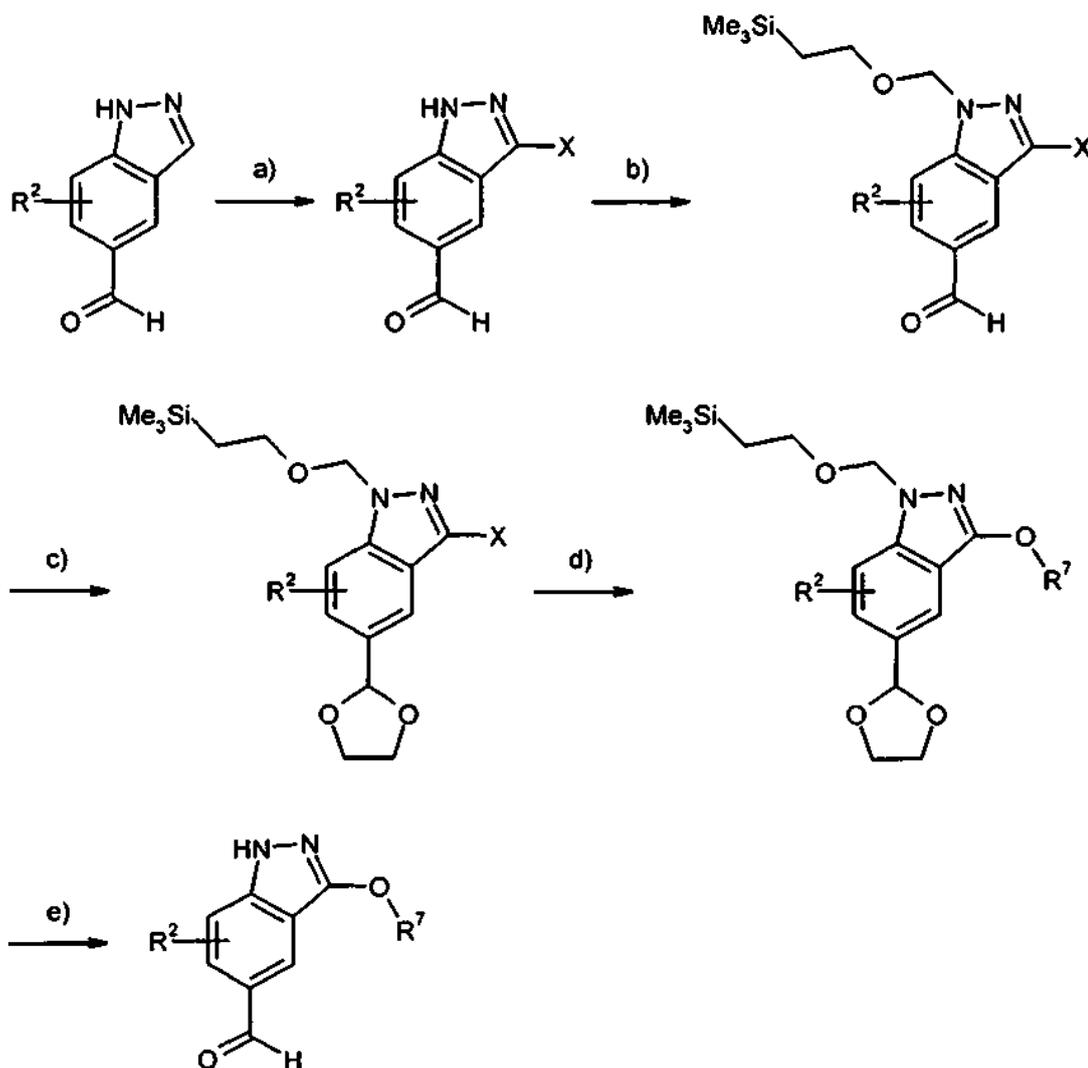
La preparación de los compuestos de la invención se puede ilustrar por medio de los siguientes esquemas de síntesis. Más adelante, en la sección experimental de descripción de los ejemplos, se presentan procedimientos más detallados.

20

Esquema 1



Esquema 2



5 [a): NCS (X = Cl) o NBS (X = Br) o I₂ / NaOH ac. (X = I); b): Me₃SiCH₂CH₂OCH₂Cl, Cs₂CO₃; c): HOCH₂CH₂OH, cat. p-TsOH; d): R⁷-OH, Cs₂CO₃, cat. CuI; e): 1. TBAF, 2. HCl ac.].

Procedimientos de uso

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o la expresión de tirosincinasas receptoras, en particular de la tirosincinasa receptora c-Met. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. En consecuencia, en otro modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de trastornos relacionados con o mediados por la actividad de la cinasa c-Met en un paciente que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinados modos de realización, los trastornos relacionados con la actividad de la cinasa c-Met son trastornos de proliferación celular, en particular, cáncer.

15 El término "tratar" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento, se usa de forma convencional, p. ej., la atención o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

20 El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos susceptibles de padecer un trastorno de proliferación celular o que se podrían beneficiar de otro modo de la administración de un compuesto de la invención, tales como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferentes incluyen pacientes humanos que padecen o tienen tendencia a padecer un trastorno de proliferación celular o un estado asociado, como se describe en el

presente documento. El término "animales no humanos" incluye vertebrados, p. ej., mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, p. ej., ratones, y no mamíferos, tales como gallinas, anfibios, reptiles, etc.

- 5 La expresión "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluirá enfermedades asociadas con o que implican la actividad de c-Met, por ejemplo, la hiperactividad de c-Met, y afecciones que acompañan a estas enfermedades. Ejemplos de "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluyen trastornos consecuencia de la sobrestimulación de c-Met debida a una cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met, o trastornos consecuencia de una cantidad anormalmente alta de actividad de c-Met debida a una cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met.
- 10 La expresión "hiperactividad de c-Met" se refiere a la expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met o a una actividad de c-Met por células que normalmente no poseen c-Met activa o una expresión aumentada de c-Met que da lugar a una proliferación celular no deseada o a mutaciones que dan lugar a una activación constitutiva de c-Met.
- 15 La expresión "trastornos de proliferación celular" incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para evitar, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o producir la apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite, incluido un mamífero, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para tratar o evitar el trastorno.
- 20 Los trastornos de proliferación celular o hiperproliferativos en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, p. ej., psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos del esqueleto, trastornos angiogénicos o proliferativos de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, nefropatía poliquística, hiperplasia prostática benigna (BPH) y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, de las vías respiratorias, cerebral, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, de las vías urinarias, oculares, de hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides, y sus metástasis a distancia. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.
- Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.
- 25 Ejemplos de cánceres de las vías respiratorias incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.
- Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como un tumor neuroectodérmico y un tumor pineal.
- 35 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y cáncer testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer vaginal y cáncer vulvar, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.
- 40 Los tumores de las vías urinarias incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares esporádicos y hereditarios.
- Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- 45 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer epitelial de células de Merkel y cáncer de piel distinto de melanoma.
- Los cánceres de la cabeza y el cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de faringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de labio y de la cavidad oral y cáncer de células escamosas.
- 50 Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.
- Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

5 Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anómala 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 de células mesangiales, incluidas nefropatías tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes trombóticos microangiopáticos, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

10 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluida la retinopatía diabética, oclusión venosa retinal isquémica, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular senil, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos ampollosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluido el penfigoide ampolloso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

15 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para evitar y tratar enfermedades de las vías respiratorias y los pulmones, enfermedades del tubo gastrointestinal, así como enfermedades de la vejiga y los conductos biliares.

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

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Este tratamiento combinado incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, se puede administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico
25 juntos en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación independientes.

Cuando se usan formulaciones de administración independientes, se puede administrar el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales esencialmente al mismo tiempo (p. ej., de forma concurrente) o en momentos escalonados separados (p. ej., secuencialmente).

30 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una combinación fija o por separado con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes de tratamiento hormonal, inhibidores de topoisomerasas, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos
35 de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

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

- los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcicidina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfite, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;

- los agentes de tratamiento hormonal incluyen, pero sin limitación, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y agentes antiprogesterona y combinaciones de los mismos;

- las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;

- los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas, pero sin limitación, aclarrubicina, doxorubicina,

- amonafida, 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 • las 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 inmunitarios potenciadores tales como la L19-IL2 y otros derivados de la IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, teclucina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab y Provenge;
- 10 • los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigir las para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, p. ej., krestina, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 15 • los compuestos anti-angiogénicos incluyen, pero sin limitación, acitretina, aflibercept, angiostatin, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, alaninato de brivanib, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ucraína y vitaxina;
- 20 • los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- inhibidores de VEGF tales como, p. ej., sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentina, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab;
- inhibidores de EGFR (HER1) tales como, p. ej., cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- inhibidores de HER2 tales como, p. ej., lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- 25 • inhibidores de mTOR tales como, p. ej., 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 los puntos de control del aparato fusiforme y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (p.ej., Hesperadina), inhibidores de la cinasa del punto de control e inhibidores de KSP;
- inhibidores de HDAC tales como, p. ej., panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- inhibidores de HSP90 y HSP70;
- inhibidores del proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- 35 • inhibidores de serina/treonina-cinasas, incluidos inhibidores de MECK e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
- inhibidores de farnesiltransferasa tales como, p. ej., tipifarnib;
- inhibidores de tirosincinasas, incluidos, p. ej., dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e
- 40 inhibidores de c-Kit;
- agonistas del receptor de vitamina D;
- inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sodio y gossypol;
- grupo de 20 antagonistas de receptores de diferenciación tales como, p. ej., rituximab;
- inhibidores de reductasa de ribonucleótidos tales como, p. ej., gemcitabina;
- 45 • agonistas del receptor 1 de ligando inductor de apoptosis y necrosis tumoral tales como, p. ej., mapatumumab;
- antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, p. ej., rEV598, xaliproden, clorhidrato de

palonosetrón, granisetrón, Zindol y AB-1001;

- inhibidores de integrinas, incluidos inhibidores de la integrina alfa5-beta1 tales como, p. ej., E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- 5 • antagonistas de receptor de andrógenos, incluidos, p. ej., decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- inhibidores de aromatasas tales como, p. ej., anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- inhibidores de metaloproteinasas de la matriz;
- 10 • otros agentes antineoplásicos, incluidos, p. ej., 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 un modo de realización preferente, se pueden usar los compuestos de la presente invención en combinación con quimioterapia (es decir, agentes citotóxicos), antihormonas y/o tratamientos dirigidos tales como otros inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores de EGFR), inhibidores de mTOR e inhibidores de la angiogénesis.

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

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

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

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

25 En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de comprender combinar al menos un compuesto de fórmula (I) como 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 fórmula (I) puede actuar sistémicamente y/o localmente. Con este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntiva, ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

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

35 Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o de forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, grageas, 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, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o 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 inhalatorias (incluidos inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos o cápsulas para su administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

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

50 El componente activo de fórmula (I) se puede convertir en las formas de aplicación enumeradas de manera conocida *per se*. Esto se lleva a cabo usando excipientes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. 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), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores de sabor y/u olor.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un paciente que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinados modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular. En determinados modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

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

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

Se pueden variar los niveles de dosificación reales y el curso temporal de administración de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de la invención con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, una composición en particular y un modo de administración en particular, sin que sea tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis ejemplar es desde 0,01 hasta 100 mg/kg por día o de 0,1 a 150 mg/kg por día.

En determinados modos de realización, se puede usar el compuesto de la invención en tratamiento combinado con quimioterápicos contra el cáncer convencionales. Las pautas de tratamiento convencionales para la leucemia y para otros tumores incluyen radiación, fármacos o una combinación de ambos.

La determinación de una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz o de una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de los compuestos de la invención la puede hacer fácilmente el médico o el veterinario (el "clínico encargado del caso"), como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosificaciones se pueden variar en función de los requisitos del paciente a juicio del médico encargado del caso; de la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto en particular que se emplea. Para determinar la cantidad o dosis antiproliferativa terapéuticamente eficaz y la cantidad o dosis antiproliferativa profilácticamente eficaz, el médico tiene en cuenta una serie de factores, incluidos, pero sin limitación: el trastorno de proliferación celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; el curso temporal de tratamiento deseado; la especie de mamífero; su talla, edad y estado de salud general; la enfermedad específica implicada; el grado o la implicación de la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto administrado en particular; 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 coadministrados); y otras circunstancias que hagan al caso.

El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones menores, que sean inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de ese momento, se puede aumentar la dosificación con incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo en esas circunstancias. Por comodidad, se puede dividir la dosificación diaria total y administrarla en partes durante el día si se desea. Cabe esperar que una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz y una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención varíen de desde aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

Una dosis preferente del compuesto de la invención para la presente invención es la máxima que puede tolerar un paciente sin desarrollar efectos secundarios graves. De modo ilustrativo, 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, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. También se pretende que los intervalos intermedios de los valores enumerados anteriormente formen parte de la invención.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes en las pruebas y ejemplos que figuran a continuación son en peso; las partes son en peso. Todas las proporciones de disolventes, las proporciones de dilución y las concentraciones dadas para soluciones líquido/líquido están basadas en volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos:

Ac	acetilo
ac.	acuoso/a (solución)
s a	singlete ancho (RMN)
cat.	catalítico
conc.	concentrado
d	doblete (RMN)
IQD	ionización química directa (EM)
dd	doblete de dobletes (RMN)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
IE	ionización de impacto electrónico (EM)
equiv.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
CG-EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
h	hora(s)
RMN de ¹ H	espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución/de alta presión
CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	multiplete (RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
m/z	proporción masa-carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
del t.	del teórico (rendimiento químico)
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
q	cuadruplete (RMN)
R _f	factor de retención de CCF
RP	fase inversa (HPLC)
ta	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (HPLC)
s	singlete (RMN)
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
sept	septete (RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
tBu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
t	triplete (RMN)
v/v	proporción volumen-volumen
p/v	proporción peso-volumen
p/p	proporción peso-peso

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

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 % A \rightarrow 0,1 min 90 % A \rightarrow 3,0 min 5 % A \rightarrow 4,0 min 5 % A \rightarrow 4,01 min 90 % A; caudal: 2 ml/min; horno: a 50 °C; detección UV: a 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

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 % A \rightarrow 0,1 min 90 % A \rightarrow 1,5 min 10 % A \rightarrow 2,2 min 10 % A; horno: a 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: a 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

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

Procedimiento 4 (CL-EM):

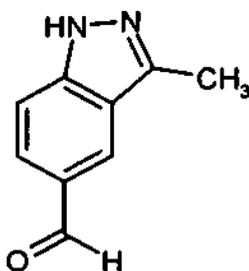
Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90 % A \rightarrow 1,2 min 5 % A \rightarrow 2,0 min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

Procedimiento 5 (CL-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: a 70 °C; entrada: a 250 °C; gradiente: a 70 °C, 30 °C/min \rightarrow 310 °C (mantener durante 3 min).

Materiales de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



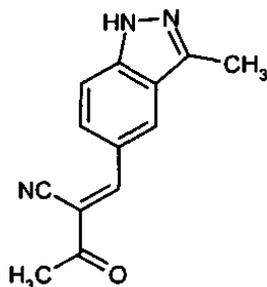
Se enfrió tetrahidrofurano (600 ml) hasta -78 °C en atmósfera de argón. A esta temperatura, se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *tert*-butillitio en *n*-pentano (200 ml). Después de 15 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 22,4 g (106,1 mmol) de 5-bromo-3-metil-1*H*-indazol en THF (300 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la solución no superó los -70 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de añadir gota a gota *N,N*-dimetilformamida (24,5 ml). Después de 20 min, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 1 h antes de añadir agua (250 ml) con cuidado. Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo (500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando 18,5 g de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 13,13 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) ppm.

40

Ejemplo 2A

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



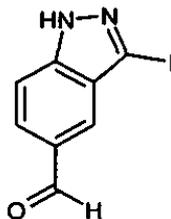
5 Se agitó una mezcla de 5,0 g (31,2 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 1A), 3,61 g (34,3 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 2,23 ml (39 mmol) de ácido acético y 0,31 ml (3,12 mmol) de piperidina en diclorometano seco (250 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å a reflujo durante 12 h. Al enfriarse, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se disolvió el sólido en etanol y se retiraron por filtración los tamices moleculares. Se concentró el filtrado a presión reducida y se trató el residuo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró a presión reducida obteniéndose el compuesto del título (3,5 g, 50 % del t.) como un sólido amarillo pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,32$ min; EM (IEPpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,18$ (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,55 (m, 6H) ppm.

15 Ejemplo 3A

3-yodo-1H-indazol-5-carbaldehído

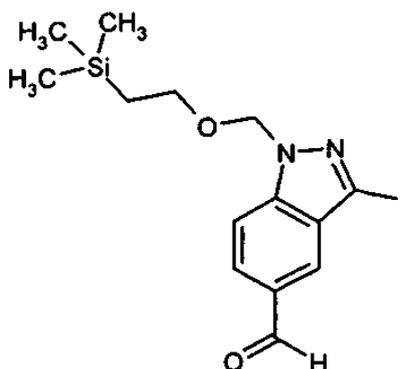


20 Se trataron 20 g (137 mmol) de 1H-indazol-5-carbaldehído [la preparación se describe en el documento US 2005/0227968-A1 (intermedio 1)], disueltos en 1,4-dioxano (640 ml), con una solución de hidróxido de sodio (82 g, 2053 mmol) en agua (640 ml). Después, se añadieron 43,2 g (170 mmol) de yodo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se añadió un segundo lote de 43,2 g (170 mmol) de yodo y se agitó de nuevo la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida, obteniéndose un precipitado sólido. Después de la filtración, se lavó el precipitado con agua y se secó a alto vacío sobre óxido de fósforo en un desecador durante 12 h, obteniéndose el compuesto del título (26,6 g, 72 % del t.) como un sólido amarillo pálido.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,81$ (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 4A

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

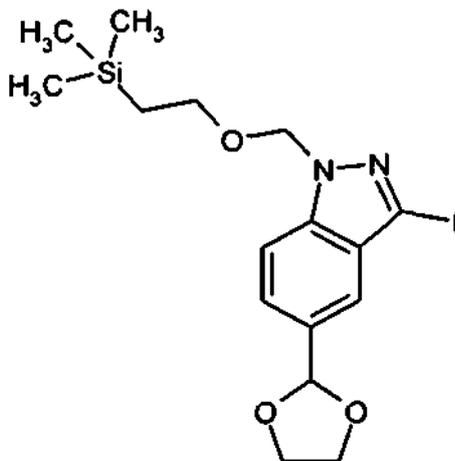


- 5 Se trataron lentamente 21,6 g (79,5 mmol) de 3-yodo-1*H*-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 3A), disueltos en DMF (100 ml), y 31,1 g (95,4 mmol) de carbonato de cesio con 15,9 g (95,4 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo a 0 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 h. Después, se retiraron por filtración los sólidos y se evaporó el filtrado hasta sequedad, proporcionando el compuesto del título (26,4 g, 82 % del t.).

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 5A

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

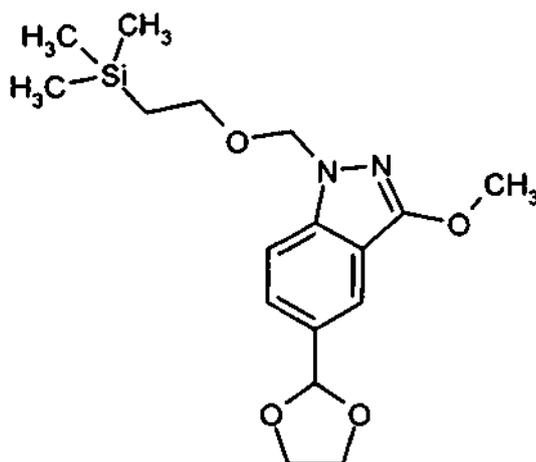


- 15 Se calentaron 6,11 g (15,2 mmol) de 3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 4A), 2,82 g (45,6 mmol) de etilenglicol y una cantidad mínima de ácido *p*-toluenosulfónico en tolueno (100 ml) a reflujo durante la noche usando una trampa de Dean-Stark. Después de enfriarla, se extrajo la mezcla dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El resto de la sustancia se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua), proporcionando 3,94 g (58 % del t.) del compuesto del título 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 6A

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



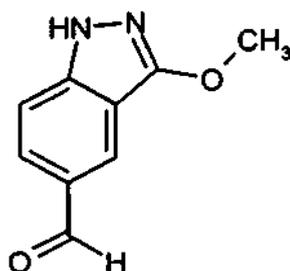
A un matraz para microondas que contenía 300 mg (0,672 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (ejemplo 5A), 438 mg (1,344 mmol) de carbonato de cesio y 32 mg (0,134 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en metanol (4 ml) se le añadieron 13 mg (0,067 mmol) de yoduro de cobre(I). Se introdujo el matraz en un baño de ultrasonidos y se burbujeó argón a su través durante un periodo de cinco minutos. Después, se cerró el matraz y se calentó hasta 140 °C durante 2 h usando irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción sobre celite, que se lavó con acetonitrilo. Se combinaron los filtrados de un total de siete reacciones a esta escala y se purificaron por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) obteniéndose 940 mg (57 % del t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,53$ min; EM (IEPpos): $m/z = 351$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,77$ (s, 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 7A

3-metoxi-1*H*-indazol-5-carbaldehído



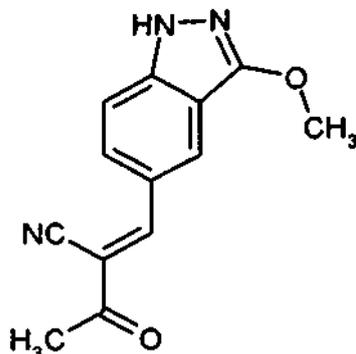
15 A 940 mg (2,682 mmol) de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-metoxi-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-indazol (ejemplo 6A) y 805 mg (13,41 mmol) de etano-1,2-diamina en THF (50 ml) se les añadieron 12,98 ml (12,98 mmol) de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF). Se calentó la mezcla de reacción 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 se continuó calentando durante otras 12 h hasta que se completó la conversión. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se evaporó el disolvente y se purificó el resto del sólido por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) obteniéndose 556 mg (94 % del t.) del compuesto intermedio 5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-metoxi-1*H*-indazol [CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,44$ min; EM (IEPpos): $m/z = 211$ (M+H)⁺]. Se disolvió este material en etanol (37 ml), se trató con ácido clorhídrico 1 N (9,4 ml) y se calentó hasta 90 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se evaporó la mezcla hasta sequedad y el aldehído en bruto obtenido de este modo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,40$ min; EM (IEPpos): $m/z = 177$ (M+H)⁺.

30

Ejemplo 8A

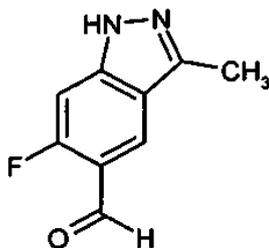
(2E)-2-[(3-metoxi-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



- 5 Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de 300 mg (1,704 mmol) de 3-metoxi-1H-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 7A), 151 mg (1,442 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 93 μ l (1,639 mmol) de ácido acético y 11 mg (0,131 mmol) de piperidina en diclorometano seco (10 ml) usando un separador de agua. Después de enfriarla, se formó un precipitado que se retiró por filtración. Se concentró el filtrado obtenido de este modo y se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) obteniéndose 43 mg (10 % del t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,70$ min; EM (IEPpos): $m/z = 242$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9A

6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído

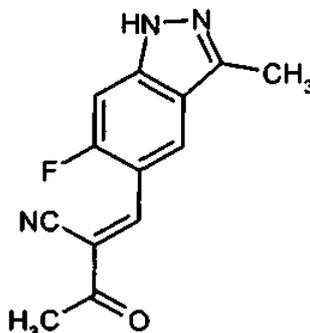


- 15 Se enfrió hasta -45 °C una solución de 30 g (131 mmol) de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1H-indazol [la preparación se describe en el documento WO 2005/085227-A 1, ejemplo 104 c); también disponible comercialmente, n.º de reg. CAS 864773-66-0] en THF (525 ml). Se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3 M; 50,2 ml, 151 mmol) a -45 °C y se agitó la solución resultante durante 40 min a esta temperatura. Usando una bomba dosificadora, se añadieron 253 ml (354 mmol) de solución de 2-butilitio (1,4 M en ciclohexano) de modo que la temperatura no superó los -40 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -40 °C y después se añadieron
- 20 gota a gota 30,2 ml (393 mmol) de N,N-dimetilformamida manteniendo la temperatura a -40 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -40 °C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en un volumen de 2,8 l de ácido clorhídrico 2 N enfriado hasta 5 °C (baño de agua helada). Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se purificó por
- 25 cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo 6:4 v/v) obteniéndose 19,6 g (78 % del t.) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

EM (IEPpos): $m/z = 179$ (M+H)⁺RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,14$ (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 10A

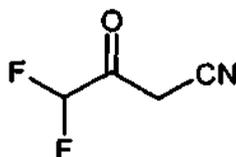
(2E)-2-[(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 2A, se preparó el compuesto del título usando 2,74 g (15,5 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 9A) y 2,6 g (24,8 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio proporcionando 1,6 g (42 % del t.) del producto en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,83$ min; EM (IEPpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.**Ejemplo 11A**

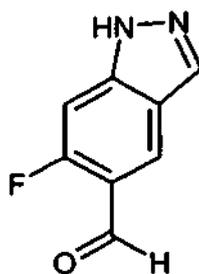
- 10 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo



- 15 Se cargó un matraz secado a la llama con 3,8 ml (6,1 mmol) de solución de *n*-butillitio (1,6 M en hexanos) en THF seco (19 ml) en atmósfera de gas inerte y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente 0,28 ml (5,3 mmol) de acetonitrilo y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -70 °C. Después, se añadieron lentamente 0,4 ml (3,8 mmol) de difluoroacetato de etilo a lo largo de 5 min manteniendo la temperatura por debajo de -69 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -45 °C y después se desactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (2 M, 4,8 ml) manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de -20 °C. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente la solución transparente resultante y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo (1,0 g del 46 % de pureza, 99 % del t.) se almacenó a -21 °C y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CG-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,49$ min; EM (IEpos): $m/z = 119$ (M)⁺.**Ejemplo 12A**

6-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído



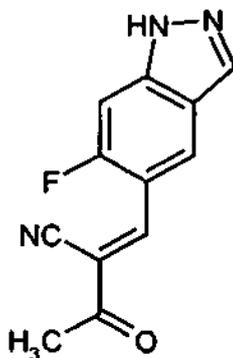
- 25 Se enfrió hasta -40 °C una suspensión de 4,8 g (30 mmol) de 6-fluoro-1H-indazol-5-carbonitrilo [disponible comercialmente; la preparación se da en el documento EP 1 510 516-A1 (ejemplo de producción 82)] en tolueno anhidro (150 ml). En una atmósfera de gas inerte, se añadieron 48 ml (72 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) a lo largo de 30 min y se agitó la mezcla resultante a -40 °C durante 3 h. Después, se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó la mezcla durante otros 20 min a -40 °C seguido de la adición

- gota a gota de ácido tartárico acuoso (1 M, 30 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta 0 °C y se filtró a esta temperatura. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo varias veces y posteriormente se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo (2,60 g, 53 % del t.) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,59$ min; EM (IEPpos): $m/z = 165$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

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



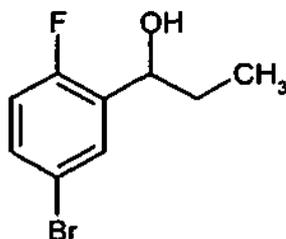
- 10 Se preparó el compuesto del título a partir de 3,7 g (80 % de pureza, 18,0 mmol) de 6-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 12A) y 2,08 g (19,84 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 2A, proporcionando 2,5 g (61 % del t.) de producto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,71$ min; EM (IEPpos): $m/z = 230$ (M+H)⁺

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,90$ (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 2,5 (s a, 3H) ppm.

Ejemplo 14A

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

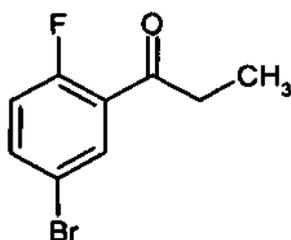


- 20 A una solución de 15 g (73,9 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en éter dietílico (100 ml) a 0 °C se le añadieron lentamente 27,1 ml (81,3 mmol) de solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). Después de agitar a 0 °C durante 3 h, se añadió con cuidado agua (20 ml) hasta que se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

CG-EM (procedimiento 5): $R_t = 4,54$ min; EM (IEpos): $m/z = 232$ (M)⁺.

Ejemplo 15A

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

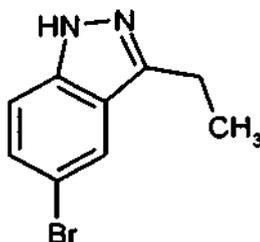


5 Se agitó una mezcla de 10 g (42,9 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanol (ejemplo 14A), 8,75 g (85,8 mmol) de óxido de aluminio neutro y 18,5 g (85,8 mmol) de clorocromato de piridinio en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se filtró la mezcla a través de gel de sílice (0,06-0,2 mm, 200 g) que se lavó exhaustivamente con diclorometano (1000 ml). Se lavaron los filtrados combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título en bruto obtenido de este modo (8,6 g, 87% del t.) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

CG-EM (procedimiento 5): $R_t = 4,30$ min; EM (IEpos): $m/z = 230$ (M)⁺.

Ejemplo 16A

10 5-bromo-3-etil-1H-indazol

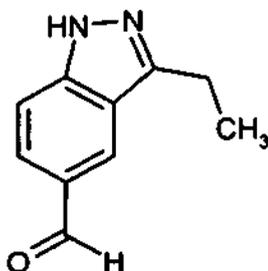


15 Se trató una solución de 7,50 g (32,5 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanona (ejemplo 15A) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP; 100 ml) con 3,25 g (3,16 ml, 64,9 mmol) de hidrato de hidrazina y se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de enfriarla, se vertió la mezcla en una mezcla de hielo y agua. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó exhaustivamente con agua proporcionando 4,56 g (62 % del t.) del compuesto del título como un sólido de color beis.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,00$ min; EM (IEPpos): $m/z = 225$ (M+H)⁺.

Ejemplo 17A

3-etil-1H-indazol-5-carbaldehído



20 Se enfrió hasta -78 °C una solución de 6,90 g (30,7 mmol) de 5-bromo-3-etil-1H-indazol (ejemplo 16A) en THF (300 ml). A esta temperatura, se le añadieron lentamente 63,1 ml (107 mmol) de solución de *tert*-butillitio (1,7 M en *n*-pentano). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir lentamente *N,N*-dimetilformamida (80,0 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después, se añadió con cuidado agua (250 ml). Se extrajo la mezcla varias veces con acetato de etilo (500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando 4,5 g (84 % del t.) del compuesto del título en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,73$ min; EM (IEPpos): $m/z = 175$ (M+H)⁺.

Ejemplo 18A

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



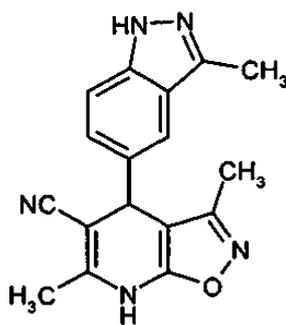
5 Se agitó una mezcla de 0,50 g (2,87 mmol) de 3-etil-1H-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 17A), 0,33 g (3,16 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 0,21 ml (3,6 mmol) de ácido acético y 0,028 ml (0,29 mmol) de piperidina en diclorometano seco (25 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å a reflujo durante 16 h. Después de enfriarla, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se disolvió el sólido en etanol y se retiraron por filtración los tamices moleculares. Se concentró el filtrado a presión reducida y se trató el residuo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró a presión reducida obteniéndose el compuesto del título (0,60 g, 88 % del t.) como un sólido amarillo pálido que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,50$ min; EM (IEPpos): $m/z = 240$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,17$ (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,67 (d, 1H), 2,97 (c, 2H), 2,55 (m. a., 3H), 1,36 (t, 3H) ppm.

15 Ejemplos de preparación:**Ejemplo 1**

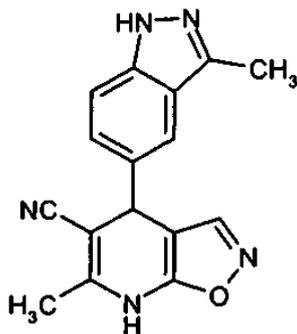
3,6-dimetil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridin-5-carbonitrilo



20 Se agitó una mezcla de 180 mg (0,80 mmol) de (2E)-2-[(3-metil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 2A) y 78 mg (0,80 mmol) de 3-metil-1,2-isoxazol-5-amina en propan-2-ol (3,6 ml) a temperatura de reflujo durante la noche. Después, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 153 mg (63 % del t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,90$ min; EM (IEPpos): $m/z = 306$ (M+H)⁺

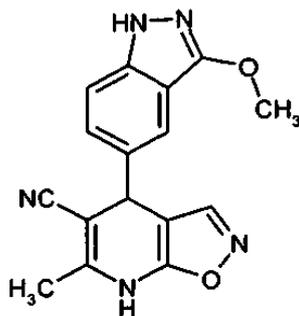
25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,64$ (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,69 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 26-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridin-5-carbonitrilo

- 5 Se agitó una mezcla de 50 mg (0,22 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 2A) y 19 mg (0,22 mmol) de 1,2-oxazol-5-amina en propan-2-ol (1,0 ml) a temperatura de reflujo durante la noche. Después, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 45 mg (69 % del t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,85$ min; EM (IEPpos): $m/z = 292$ (M+H)⁺

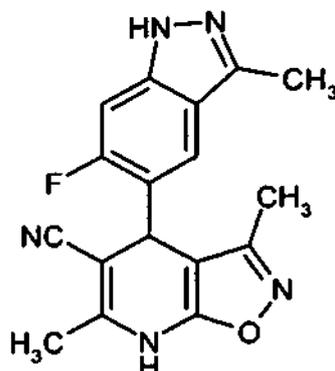
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,63$ (s a, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 34-(3-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-b]piridin-5-carbonitrilo

- 15 Se trataron 43 mg (0,178 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metoxi-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 8A) con 1,2-oxazol-5-amina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Se purificó el material en bruto por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) proporcionando 3 mg (5 % del t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; EM (IEPpos): $m/z = 308$ (M+H)⁺

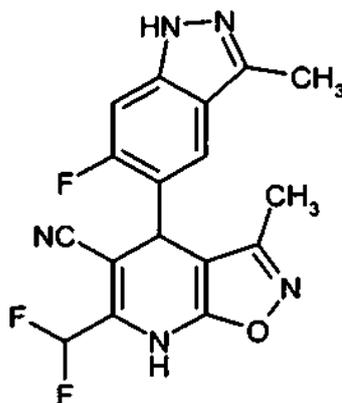
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11,91$ (s a, 1H), 10,91 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,99 (s, 1 H), 3,99 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 44-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-dimetil-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo

5 Se agitó una mezcla de 100 mg (0,411 mmol) de (2*E*)-2-[(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 10A) y 40,3 mg (0,411 mmol) 3-metil-1,2-isoxazol-5-amina en propan-2-ol (2,0 ml) a temperatura de reflujo durante la noche. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h más a temperatura de reflujo. Después, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 19,8 mg (15% del t.) del compuesto del título racémico.

10 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,79$ min; EM (IEPpos): $m/z = 324$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,71$ (s a, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 56-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-metil-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo

15 Se agitó una mezcla de 200 mg (1,122 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 9A), 147 mg (1,234 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 11A), 0,08 ml (0,70 mmol) de ácido acético y 12 μ l (0,056 mmol) de piperidina en diclorometano seco (4 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å a reflujo durante 12 h. Después, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en 2-propanol (2 ml) y

20 ácido acético (1 ml) en argón. Se añadieron 110 mg (1,122 mmol) de 3-metil-1,2-isoxazol-5-amina y se agitó la solución a reflujo durante 12 h. Después de enfriarla, se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en THF (4 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å. Se añadió una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, 1 N en THF, 4,5 ml) y se agitó la mezcla a 55 °C durante 12 h. Se añadió de nuevo solución de TBAF (1 N en THF, 4,5 ml) y se agitó la mezcla a 55 °C durante otras 12 h. Después de enfriarla, se concentró la mezcla a presión

25 reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica varias veces con salmuera, después con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1%) proporcionando 29 mg (7 % del t.) del compuesto del título racémico.

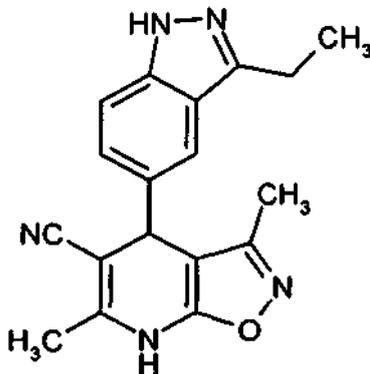
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,83$ min; EM (IEPpos): $m/z = 360$ (M+H)⁺

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,77$ (s a, 1H), 11,58 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (t, 1H, ²*J*_{H,F} = 52

Hz), 5,38 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 6

4-(3-etil-1*H*-indazol-5-il)-3,6-dimetil-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-*b*]piridina-5-carbonitrilo



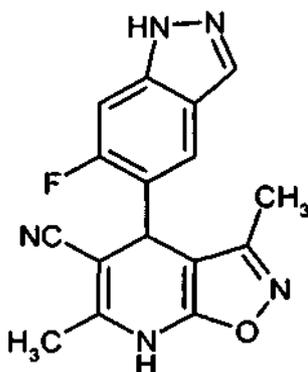
- 5 Se trataron 100 mg (0,42 mmol) de (2*E*)-2-[(3-etil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 18A) con 3-metil-1,2-oxazol-5-amina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Se purificó el material en bruto por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1%) proporcionando 51 mg (38% del t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,84$ min; EM (IEPpos): $m/z = 320$ (M+H)⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,63$ (s a, 1H), 10,79 (s a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1H), 4,98 (s, 1H), 2,92 (c, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 7

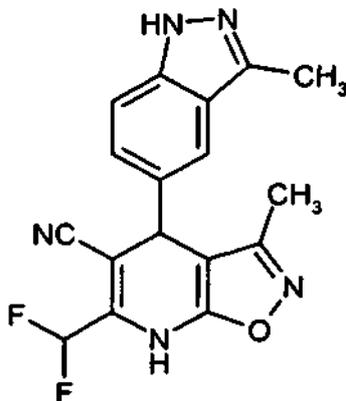
4-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3,6-dimetil-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo



- 15 Se trataron 100 mg (0,44 mmol) de (2*E*)-2-[(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 13A) con 3-metil-1,2-oxazol-5-amina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Se purificó el material en bruto por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1%) proporcionando 55 mg (41% del t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,78$ min; EM (IEPpos): $m/z = 310$ (M+H)⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,15$ (s a, 1H), 10,87 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,73 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 86-(difluorometil)-3-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-4,7-dihidroisoxazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo

5 Se agitó una mezcla de 150 mg (0,936 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (ejemplo 1A), 111 mg (0,936 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo (ejemplo 11A), 0,067 ml (1,17 mmol) de ácido acético y 9,3 μ l (0,094 mmol) de piperidina en diclorometano seco (4 ml) que contenía tamices moleculares de 4 \AA a reflujo durante 12 h. Después, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en 2-propanol (2 ml) y ácido acético (1 ml) en argón. Se añadieron 95 mg (0,936 mmol) de 3-metil-1,2-isoxazol-5-amina y se agitó la solución a reflujo durante 30 min. Después de enfriarla, se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 16 mg (5 % del t.) del compuesto del título racémico. CL-EM (procedimiento 4): R_t = 0,82 min; EM (IEPpos): m/z = 342 (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,70 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), ² $J_{H,F}$ = 52 Hz), 5,19 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,71 (s, 3H) ppm.

B. Evaluación de la actividad biológica

Se puede llevar a cabo la demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención por medio de ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

20 Ensayo de actividad de la tirosincinasa receptora c-Met (lectura de NADH):

Se usa proteína c-Met humana recombinante (Invitrogen, Carlsbad, California, EE. UU.). Como sustrato para la reacción de la cinasa se usa el péptido KKKSPGEYVNIIEFG (JPT, Alemania). Para el ensayo, se pipetea 1 μ l de una solución del compuesto de prueba en DMSO concentrada 51 veces en una placa de microvaloración blanca de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 25 μ l de una solución de c-Met (concentración final de 30 nM) y piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; concentración final de 8 mg/l) en tampón de ensayo [ácido 3-(*N*-morfolino)propanosulfónico (MOPS) 50 mM a pH 7; MgCl₂ 10 mM; seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01 %; Tritón X 100 al 0,01 %; DTT 2 mM] y se incuba la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, se da comienzo a la reacción de la cinasa mediante la adición de 25 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, concentración final de 30 μ M), sustrato (concentración final de 100 μ M), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, concentración final de 50 μ M) y ditioneitol (DTT, concentración final de 2 mM) en tampón de ensayo y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 100 min a 32 °C.

Posteriormente, se evalúa la cantidad de sustrato fosforilado con la medida de la disminución de la fluorescencia del NADH. Por lo tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 465 nm después de la excitación a 340 nm en un lector de fluorescencia, p. ej., un Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza). Se normalizan los datos (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los demás componentes del ensayo sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se prueban los compuestos de prueba en la misma placa de microvaloración a 9 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 μ M a 1 nM (10 μ M, 3,1 μ M, 1,0 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M, 0,001 μ M; las series de dilución se preparan antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 51 veces por diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración y se calculan los valores de Cl₅₀ usando un programa informático propio.

Al probarlos en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la actividad **tirosincinasa** de c-Met a valores de Cl₅₀ de menos de 10 μ M, preferentemente a menos de 1 μ M.

En la tabla siguiente se enumeran algunos valores de Cl₅₀ representativos:

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [µM]
1	0,082
2	0,022
3	0,001
4	0,023
5	0,10

Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea de la actividad de la tirosincinasa receptora c-Met (formato alternativo):

5 Se usa el dominio cinasa recombinante de c-Met humana marcado con His6 en el extremo N-terminal (aminoácidos 960-1390) expresado en células de insectos (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad Ni-NTA y cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex 200) consecutiva. De forma alternativa, se puede usar c-Met disponible comercialmente (Millipore). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usa el copolímero biotinilado de poli-Glu,Tyr (4:1) (n.º 61GTOBLC, CisBiointernational, Marcoule, Francia).

10 Para el ensayo, se pipetea 50 nl de una solución del compuesto de prueba en DMSO concentrada 100 veces, 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; ditiotreititol 2 mM; Tween 20 al 0,1 % (v/v) (Sigma); seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v)] y se incuba la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión del compuesto de prueba a la enzima antes del comienzo de la reacción de la cinasa. Después, se da comienzo a la reacción de la cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM; la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml, la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1,36 µg/ml ~30 nM) en tampón de ensayo y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 30 min a 22 °C. La concentración de c-Met en el ensayo se ajusta en función de la actividad del lote de enzima y se elige de forma apropiada para que el ensayo se encuentre 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 una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XLent 40 nM y quelato PT66-Eu 2,4 nM, un anticuerpo antifosfotirosina marcado con quelato de europio (Perkin-Elmer)] en una solución acuosa de EDTA [EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH, pH 7,5].

25 Se incuba la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado fosforilado a la estreptavidina-XLent y el quelato PT66-Eu. Posteriormente, se evalúa la cantidad de sustrato fosforilado con la medida de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato PT66-Eu a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, p. ej., un Rubystar (BMG Lab-technologies, Offenburg, Alemania) o un 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. Se normalizan los datos (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los demás componentes del ensayo sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se prueban los compuestos de prueba 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 se preparan antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces por diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración y se calculan los valores de CI₅₀ mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

35 Al probarlos en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de inhibir la actividad tirosincinasa de c-Met a valores de CI₅₀ de menos de 10 µM, preferentemente a menos de 1 µM.

En la tabla siguiente se enumeran algunos valores de CI₅₀ representativos:

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [µM]
2	0,002
4	0,126

Ensayo de fosfo-c-Met:

40 Se trata de un ensayo de tipo ELISA basado en células [Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, EE. UU.] usando células tumorales MKN-45 (carcinoma gástrico, adquiridas de la ATCC) sin estimulación de factores de crecimiento. Se plaquean las células en medio de crecimiento completo (10.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en el día uno. En el día dos, después de un tratamiento de dos horas con fármacos en medio sin suero, se lavan las células y después se lisan (60 µl/pocillo usando tampón de lisis recomendado de MSD) y se congelan a -80 °C. También en el día dos, se bloquean los sitios de unión a anticuerpo inespecíficos en las placas de fosfo-Met de MSD con solución de bloqueo A de MSD durante la noche a 4 °C. En el día tres, se descongelan los lisados sobre hielo y se transfieren 25 µl de lisado a la placa de fosfo-Met de MSD, durante 1 hora con agitación, después de lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05 % (TBST). Después de retirar las

5 proteínas no unidas, se añade el anticuerpo anti-Met Sulfa-TAG de MSD a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpos (siguiendo el protocolo de MSD) a la placa durante 1 hora con agitación. Después, se lava la placa con tampón TBST tres veces antes de añadir tampón de lectura de MSD 1x. Después, se lee la placa en el instrumento de MSD Discovery Workstation. Se introducen los datos en bruto, incluidos los de los pocillos con 10 µM de un compuesto de referencia (señal mínima) y los de los pocillos con DMSO sin tratamiento farmacológico (señal máxima) en el programa Analyze 5 para la determinación de los valores de CI₅₀.

Ensayo celular de fosfo-c-Met:

10 Se incuban células de adenocarcinoma gástrico humano (MKN45, adquiridas de la ATCC) sembradas en placas de microvaloración de 384 pocillos (9000 células/pocillo) en 25 µl de medio de crecimiento completo durante 24 h a 37 °C con CO₂ al 5 %. En el día dos, después de un tratamiento de dos horas con fármacos en medio con disminución de suero que contiene FCS al 0,1 %, se lavan las células y se lisan. Se transfieren los lisados a placas bloqueadas con BSA 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, se añade a la placa el anticuerpo de
15 detección anti-fosfo-c-Met Sulfa-TAG a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpos durante 1 hora con agitación a TA. Después de lavar los pocillos con tampón Tris, se añade tampón de lectura 1x y se miden las placas en el Sector Imager 6000 (adquirido de Mesoscale). Se calculan los valores de CI₅₀ a partir de curvas de respuesta a dosis usando el ajuste de Marquardt-Levenberg.

Ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro*:

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

Se plaquean células H460 (de carcinoma pulmonar, adquiridas de la ATCC) en placas de 96 pocillos a 3000 células/pocillo en medio completo con suero bovino fetal al 10 % y se incuban 24 horas a 37 °C. Veinticuatro horas después de plaquearlas, se añaden los compuestos de prueba abarcando un intervalo de concentraciones finales de 10 nM a 20 µM en diluciones seriadas a una concentración final de DMSO del 0,2 %. Se incuban las células durante
30 72 horas a 37 °C en medio de cultivo completo después de la adición del compuesto de prueba. En el día 4, usando un kit de ensayo Cell Titre-Glo Luminescent[®] de Promega, se lisan las células y se les añaden 100 µl de mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezclan y se incuban a temperatura ambiente durante 8 minutos. Se leen las muestras en un luminómetro para medir la cantidad de ATP presente en los lisados celulares de cada pocillo, que corresponde al número de células viables en ese pocillo. Se restan los valores leídos a las 24 horas de incubación
35 como día 0. Para la determinación de los valores de CI₅₀, se puede usar un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que da lugar a una inhibición del 50 % de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se puede aplicar a diferentes líneas celulares de interés, incluidas, pero sin limitación, CAKI-1, MNK-45, GTL-16, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15 y HCT116.

40 Aunque se ha divulgado la invención con referencia a modos de realización específicos, resulta evidente que otros expertos en la técnica pueden idear otros modos de realización y variaciones de la invención sin alejarse del espíritu y el alcance auténticos de la invención. Se pretende que las reivindicaciones se interpreten de forma que incluyan todos estos modos de realización y las variaciones equivalentes.

C. Ejemplos relativos a composiciones farmacéuticas

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

45 Solución i.v. estéril:

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

Polvo liofilizado para administración i.v.:

50 Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto de la presente invención deseado como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril para inyectables o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra como una inyección i.v. rápida o por infusión i.v. durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular:

Para inyección intramuscular se puede preparar la siguiente solución o suspensión:

50 mg/ml del compuesto de la presente invención insoluble en agua deseado; 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 cubierta dura:

- 5 Se preparan gran cantidad de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas ordinarias con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina blanda:

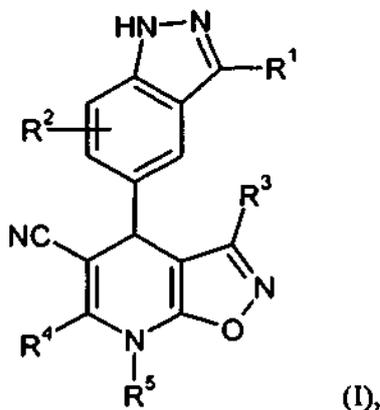
- 10 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente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

Comprimidos:

- 15 Se preparan gran cantidad de comprimidos por procedimientos ordinarios, de modo que la unidad de dosificación es de 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 recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar su sabor agradable, mejorar su aspecto y estabilidad o retardar su absorción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo, en el que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

en el que los grupos alquilo de dichos sustituyentes alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), a su vez, están opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), y (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

R^1 es un grupo de fórmula $-NR^{6A}R^{6B}$ o $-OR^7$, en las que

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

(i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

R^{6A} y R^{6B} están unidos y, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, que puede contener un segundo heteroátomo de anillo seleccionado de entre N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₆),

R⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que

5 (i) dichos cicloalquilo (C₃-C₇) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

10 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

15 en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄),

R² es hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R³ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

20 R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que

25 (i) dicho cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

(ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 en el que los grupos alquilo de dichos sustituyentes alcoxi (C₁-C₄), monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), a su vez, están opcionalmente sustituidos con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,

y en el que

35 dichos grupos cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

40 R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,

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

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

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

45 (i) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

50 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), o

5 R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que

R⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆), en el que

(i) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

10 (ii) dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que dichos sustituyentes cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄),

R² es hidrógeno o flúor,

R³ es hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, fenilo y piridilo, en el que

20 (i) dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo y metilo,

(ii) dichos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo y alquilo (C₁-C₄), y

25 (iii) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

30 en el que el grupo alquilo de dicho sustituyente alcoxi (C₁-C₄), a su vez, está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

y en el que

35 dichos grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquilamino (C₁-C₄) y dialquilamino (C₁-C₄), y

R⁵ es hidrógeno o metilo,

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

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

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₃) o hasta tres átomos de flúor, o

40 R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que

R⁷ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, monoalquilamino (C₁-C₃), dialquilamino (C₁-C₃), azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino,

45 en el que dichos grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno o dos restos seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, metilo, oxo, metoxi y etoxi,

R² es hidrógeno o flúor,

R³ es hidrógeno o metilo,

R⁴ se selecciona del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), fenilo y piridilo, en el que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor o con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₃), amino, monoalquilamino (C₁-C₃) y dialquilamino (C₁-C₃), y

5 (ii) dichos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo, y

R⁵ es hidrógeno,

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

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

10 R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R¹ es un grupo de fórmula -OR⁷, en la que

R⁷ es alquilo (C₁-C₄),

R² es hidrógeno o flúor,

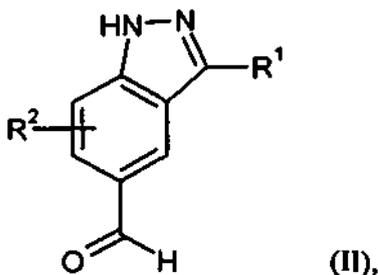
R³ es hidrógeno o metilo,

15 R⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de flúor, y

R⁵ es hidrógeno,

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

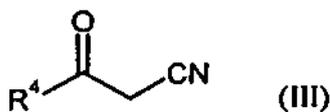
5. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 4 en la que R⁵ es hidrógeno, **caracterizado porque**, en primer lugar, un aldehído de fórmula (II)



20

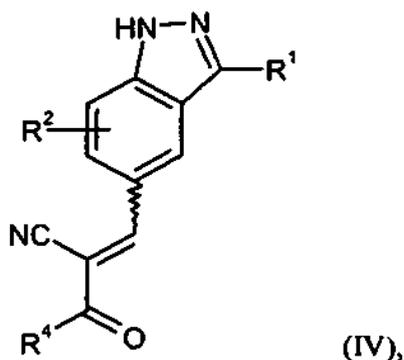
en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

se hace reaccionar con una cianocetona de fórmula (III)

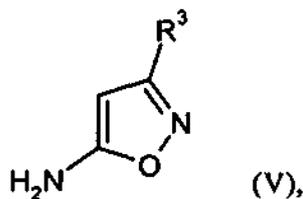


25 o un enolato de sodio del mismo, en la que R⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,

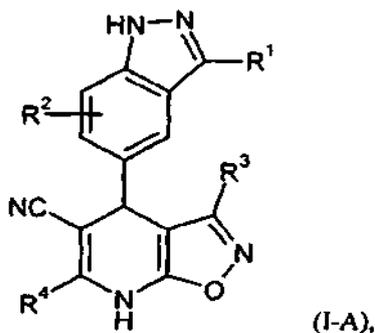
en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,
y entonces, este último se condensa con un compuesto de fórmula (V)



- 5 en la que R^3 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,
opcionalmente con ayuda de un catalizador ácido para dar el compuesto de fórmula (I-A)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

- 10 opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, de (i) separar los compuestos (I-A) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) convertir los compuestos (I-A) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales por tratamiento con los correspondientes disolventes y/o ácidos o bases.
- 15 6. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades.
7. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la 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 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 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.
- 25 12. La composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para el tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular.