

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 799**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2009 E 09704645 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2294065**

54 Título: **Derivados de indolil-piridona que tienen actividad inhibidora de la quinasa de control 1**

30 Prioridad:

22.01.2008 GB 0801090

11.10.2008 GB 0818695

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

21.05.2014

73 Titular/es:

**VERNALIS (R&D) LTD. (100.0%)
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh
Berkshire RG41 5RD , GB**

72 Inventor/es:

**STOKES, STEPHEN;
FOLOPPE, NICOLAS;
FIUMANA, ANDREA;
DRYSDALE, MARTIN;
BEDFORD, SIMON y
WEBB, PAUL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 461 799 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolil-piridona que tienen actividad inhibitoria de la quinasa de control 1

Esta invención se refiere a derivados de indolil-piridona que tienen actividad inhibitoria de la quinasa de control 1 (CHK1), a tales compuestos para uso en medicina, particularmente en relación con el tratamiento del cáncer, por inhibición de la proliferación de células aberrantes, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la Invención

Muchos agentes quimioterapéuticos estándar del cáncer actúan primariamente por su capacidad para inducir el deterioro del DNA causando la inhibición del crecimiento de los tumores. Sin embargo, estos agentes causan la parada del ciclo celular por inducción de puntos de control en el límite de la fase S o G2-M. La parada en G2 da a la célula tiempo para reparar el DNA deteriorado antes de entrar en mitosis. CHK1 y una serina/treonina-quinasa no emparentada, CHK2, juegan un papel fundamental en la parada del ciclo celular en el límite G2-N (O'Connell et al. EMBO J (1997) vol. 16, p 545-554). CHK1/2 inducen este punto de control por fosforilación de la serina 216 de la fosfatasa CDC25, inhibición de la separación de dos fosfatos desactivadores en las quinasas dependientes de ciclina (CDKs) (Zheng et al Nature (1998) vol. 395, p 507-510). Otro camino solapante mediado por p53 causa también la parada del ciclo en respuesta al deterioro del DNA. Sin embargo, p53 está desactivada mutacionalmente en muchos cánceres, dando como resultado una deficiencia parcial en su capacidad para iniciar una respuesta de reparación del DNA. Si la actividad de CHK1 se inhibe también en los cánceres p53-negativos, toda la posibilidad de parada y reparación del DNA en respuesta al deterioro del DNA se elimina, dando como resultado catástrofe mitótica y mejorando el efecto de los agentes de deterioro del DNA (Konari et al Oncogene (2001) vol. 20, p 7453-7463, Bunch y Eastman Clin. Can. Res. (1996) vol 2 p791-797, Tenzer y Pruschy Curr. Med Chem (2003) vol 3 p35-46). En contraste, las células normales podrían quedar relativamente inafectadas debido a la retención de un camino de parada del ciclo celular competente mediado por p53. Se espera por tanto que la inhibición de los puntos de control del deterioro del DNA sensibilice las células de proliferación aberrante a agentes de deterioro del DNA. A su vez, se espera que dicha sensibilización aumente el índice terapéutico de tales agentes quimioterapéuticos o de la radiación ionizante. (Clary, D.O. Inhibition of Chk kinases in a leukemia model abrogates DNA damage checkpoints and promotes mitotic catastrophe. Proc Am Assoc Cancer Res. (AACR) 2007, 48: Abst 5385). Por tanto, es de esperar que los inhibidores eficaces de CHK1 conduzcan a una mejora correspondiente en la eficacia de los regímenes quimioterapéuticos inductores de deterioro del DNA actuales (Sausville et al, J. Clinical Oncology (2001) vol 19, p 2319-2333). Ciertos números de inhibidores de CHK1 supuestos se encuentran actualmente en pruebas clínicas de fase I, con inclusión de XL-844 (un inhibidor dual CHK1/CHK2 para el tratamiento de linfoma y tumores sólidos, (PF 00477736 (Estudio en Fase I de PF-00477736 con gemcitabina en pacientes con enfermedades malignas sólidas avanzadas) & AZD7762 (Phase I open label multi center dose scalation study to assess safety tolerability and pharmacokinetics of AZD7762 administered as a single intravenous agent and in combo with weekly standard dose gemcitabina in patients with advanced solid malignancies). Así pues, persiste una necesidad médica no satisfecha de inhibidores de CHK1 de peso molecular bajo con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que los hagan adecuados para uso como agentes farmacéuticos. El objeto de la presente invención es proporcionar tales agentes y tratamientos farmacéuticos.

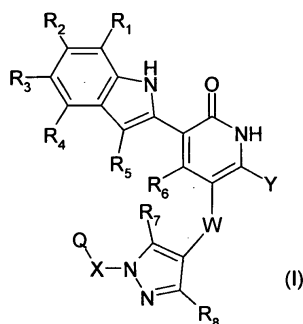
WO 2008/025526 describe derivados de pirazol y su uso como inhibidores de CHK1. Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de indolil-piridona exhiben eficacia como inhibidores de CHK1.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a una clase de compuestos de indolil-piridona sustituidos útiles como inhibidores de CHK1, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer. Una plantilla de núcleo indolil-piridona, con sustitución en la porción piridona por un grupo enlazado a pirazolilamido sustituido son rasgos caracterizadores principales de los compuestos a los que se refiere la invención.

Descripción detallada de la invención

Conforme a la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R₁, R₂, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metilamino y dimetilamino;

- 5 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, hidroxilo-(C₁-C₃)-alquilo, C₁-C₃ alcoxi, fluoro-(C₁-C₃)-alcoxi, hidroxilo-(C₁-C₃)-alcoxi, -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -C(=O)OH, carboxi-(C₁-C₃)-alquilo, o -C(=O)-NH-R₁₃;

Alk es un radical C₁-C₆ alquilenos divalente de cadena lineal o ramificada;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o C₁-C₃ alcoxi;

- 10 X es un radical C₁-C₃ alquilenos divalente de cadena lineal, sustituido opcionalmente en uno o más carbonos por R₉ y/o R₁₀;

R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de metilo, hidroxilo, o fluoro;

R₁₁ es hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, o fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, y

- 15 R₁₂ es C₁-C₃ alquilo o hidroxilo-(C₁-C₆)-alquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente en la porción alquilo por fenilo, C₁-C₃ alcoxi-(C₁-C₃)-alquilo, halo-(C₁-C₄)-alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, metilsulfonil-(C₁-C₃)-alquilo o -N(R₁₈)-R₁₉;

R₁₃ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, o un radical de fórmula -Alk-N(R₁₄)-R₁₅;

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, o fluoro-(C₁-C₃)-alquilo;

- 20 o R₁₁ y R₁₂, o R₁₄ y R₁₅, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos respectivamente, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

W se selecciona de -C(=O)-N(-R₁₆)-o -N(-R₁₇)-C(=O)-;

R₁₆ o R₁₇ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, o fluoro-(C₁-C₃)-alquilo;

- 25 R₁₈ y R₁₉ se seleccionan de hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, o fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, o R₁₈ y R₁₉ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos respectivamente, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

Y es hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, o halo; y

- 30 Q se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

Los compuestos activos de fórmula (I) son inhibidores de CHK1, y son útiles para el tratamiento, la prevención y la supresión de una enfermedad proliferativa tal como el cáncer en combinación con radioterapia o quimioterapia.

- 35 Conforme a una realización adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para mejora de un efecto terapéutico de radiación o quimioterapia en el tratamiento del cáncer.

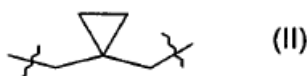
Conforme a una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración a un individuo que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento de una dosis eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Conforme a una realización adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Terminología

5 Como se utiliza en esta memoria, el término “(C_a-C_b)-alquilo” en donde a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

10 Como se utiliza en esta memoria, el término “radical (C_a-C_b) alquileo divalente” en donde a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias insatisfechas, tal como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-y -CH₂C(CH₃)₂CH₂-. Para evitación de dudas, debe entenderse que un radical (C_a-C_b) alquileo divalente de cadena ramificada incluye aquéllos en los cuales uno de los átomos de la cadena hidrocarbonada es un átomo de carbono del anillo de un anillo cicloalquilo (es decir es un centro espiro), tal como los de las fórmulas (II):



15 Como se utiliza en esta memoria, el término “fluoro (C_a-C_b)-alquilo” en donde a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de flúor. El término incluye, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

20 Como se utiliza en esta memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 Como se utiliza en esta memoria, el término “carbocíclico” se refiere a un radical mono-o bicíclico cuyos átomos del anillo son todos ellos carbono, e incluye radicales monocíclicos arilo, cicloalquilo, y cicloalqueno, con la condición de que ningún anillo individual presente tiene más de 8 miembros de anillo. Un grupo “carbocíclico” incluye un grupo alquilo cíclico mono-puenteado o multi-puenteado.

Como se utiliza en esta memoria, el término “arilo” se refiere a un radical aromático carbocíclico mono-, bi-o tricíclico. Ilustrativos de tales radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

30 Como se utiliza en esta memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático mono-, bi-o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O. Ilustrativos de tales radicales son tienilo, benzotienilo, furil, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo y indazolilo.

35 Como se utiliza en esta memoria, el término no restringido “heterocíclico” o “heterocíclico” incluye “heteroarilo” como se ha definido arriba, y se refiere en particular a un radical no aromático mono-, bi-o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, a grupos constituidos por un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está unido covalentemente a otro radical de este tipo o a un radical carbocíclico monocíclico, y a un radical no aromático mono-, bi-o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O que esta mono-puenteado o multi-puenteado. Ilustrativos de tales radicales son grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

45 A no ser que se especifique otra cosa en el contexto en que aparece del mismo, el término “sustituido” como se aplica a cualquier resto en esta memoria significa sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo seleccionado de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxilo, hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, mercapto, mercapto(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquiltio, halo (con inclusión de fluoro y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, fenilo, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR₈, -SO₂NR^AR₈-NH₂, -NHR^A, -NR^AR₈, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR₈-NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR₈COOR^A, -NH₂SO₂OR^A, -NR₈SO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR₈, -NR^ACONHR₈, -NHCONR^AR₈ o -NR^ACONR^AR₈, en donde R^A y R^B son independientemente un grupo (C₁-C₆)alquilo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo nitrógeno pueden formar un anillo amino cíclico tal como un anillo morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. Un “sustituyente opcional” o “sustituyente” puede ser uno o más de los grupos sustituyentes que anteceden.

50 Como se utiliza en esta memoria, el término “sal” incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, con inclusión de sales

aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, v.g. hidróxidos de sodio y potasio, hidróxidos de metal alcalinotérreo, v.g. hidróxidos de calcio, bario y magnesio, con bases orgánicas, v.g. N-etil-piperidina, dibencilamina y análogas. Aquellos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, con inclusión de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario con ácidos inorgánicos, v.g. con hidrácidos halogenados tales como los ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y análogos, y con ácidos orgánicos, v.g., con los ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico y p-tolueno-sulfónico, y análogos.

Para una revisión respecto a sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se espera que los compuestos de la invención puedan aislarse como hidratos y solvatos. El término 'solvato' se utiliza en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua. Cualquier referencia en esta memoria a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse como inclusiva de tales hidratos y solvatos.

Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como varios estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropoisómeros con estequiometría R o S en cada eje quiral. La invención incluye la totalidad de tales enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

A continuación se describirán sustituyentes variables presentes en los compuestos (I). En la descripción que sigue debe entenderse que cualquier sustituyente o clase de sustituyente descrito(a) puede estar presente en cualquier combinación con cualquiera de las otras clases de sustituyente descritas. Ejemplos específicos de los sustituyentes variables incluyen los presentes en los compuestos de los Ejemplos de esta memoria.

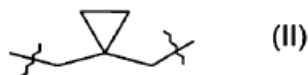
Los grupos R₁, R₂, R₅ y R₆

R₁, R₂, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, o sustituyentes pequeños tales como hidroxilo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino y dimetilamino. Actualmente se prefiere que R₁, R₂, R₅ y R₆ sean todos ellos hidrógeno.

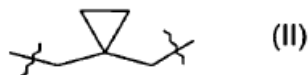
Los grupos R₃ y R₄

R₃ y R₄ son hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃) alquilo, hidroxilo (C₁-C₃) alquilo, C₁-C₃ alcoxi, fluoro-(C₁-C₃) alcoxi, hidroxilo (C₁-C₃) alcoxi, -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -C(=O)OH, carboxi-(C₁-C₃)-alquilo, o -C(=O)-NH-R₁₃.

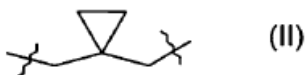
En algunas realizaciones de la invención, uno de R₃ y R₄ es hidrógeno y el otro se selecciona de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, y -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, especialmente los dos últimos. Actualmente se prefiere que R₄ sea hidrógeno. R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido opcionalmente que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Estructuras preferidas incluyen aquéllas en las cuales R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, o piperazina, sustituido opcionalmente con C₁-C₃-alquilo, hidroxilo-(C₁-C₃)-alquilo, fluoro, o hidroxilo. Se prefieren particularmente aquellos compuestos en los que R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman 1-hidroxilazetidina-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-fluoropiperidin-4-ilo, 1-hidroxipiperidin-4-ilo, 1-(hidroximetil)-piperidin-4-ilo, o 1-metilpiperazin-4-ilo. En esta subclase Alk puede ser, por ejemplo, C₁-C₆ alquileo, preferiblemente metileno, o etileno. En esta subclase Alk puede ser, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-o CH₂CH(CH₃)CH₂ o un radical alquileo divalente de cadena ramificada -CH₂C(CH₃)₂CH₂-o de fórmula (II):



En otras realizaciones de la invención, uno de R₃ y R₄ es hidrógeno y el otro se selecciona de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, y -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, especialmente los dos últimos, en donde R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de C₁-C₃ alquilo, por ejemplo metilo y etilo, o R₁₁ es C₁-C₃ alquilo, por ejemplo metilo o etilo y R₁₂ es -N(R₁₈)-R₁₉, en donde R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente de C₁-C₃ alquilo, por ejemplo metilo y etilo. En esta subclase Alk puede ser también, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-o CH₂CH(CH₃)CH₂-o preferiblemente un radical alquileo divalente de cadena ramificada -CH₂C(CH₃)₂CH₂-o de fórmula (II):



En otras realizaciones de la invención, uno de R₃ y R₄ es hidrógeno y el otro se selecciona de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, o -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, en donde R₁₁ es hidrógeno o C₁-C₃-alquilo, particularmente metilo o etilo, y R₁₂ es hidroxilo -(C₁-C₆)-alquilo, tal como 2-hidroxietilo. En esta subclase Alk puede ser también, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-o CH₂CH(CH₃)CH₂-, o preferiblemente un radical alquileo divalente de cadena ramificada -CH₂C(CH₃)₂CH₂-o de fórmula (II):



El grupo Y

Y es hidrógeno, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, o halo. En la actualidad, se prefiere que Y sea hidrógeno, metilo, metoxi, o halo. Son particularmente preferidos aquellos compuestos en los que Y es hidrógeno o metilo.

10 El grupo W

W se selecciona de -C(=O)-N(R₁₆)-o -N(R₁₇)-C(=O)-. R₁₆ y R₁₇ se seleccionan de hidrógeno C₁-C₃-alquilo tal como metilo y fluoro-(C₁-C₃)-alquilo tal como trifluorometilo. Estructuras preferidas incluyen aquéllas en las cuales W es -C(=O)-NH-(es decir donde el nitrógeno está enlazado al anillo pirazol, o -NH-C(=O)- (es decir donde el grupo carbonilo está enlazado al anillo pirazol), particularmente el último.

15 Los radicales R₇ y R₈

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o C₁-C₃-alcoxi. Estructuras preferidas incluyen aquéllas en las cuales R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o metoxi. Casos particularmente preferidos son aquéllos en los cuales uno o ambos de R₇ y R₈ es/son hidrógeno.

El radical divalente X

20 X es un radical C₁-C₃ alquileo divalente de cadena lineal, sustituido opcionalmente en uno o más carbonos con R₉ y/o R₁₀. R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de metilo, hidroxilo, o fluoro. Actualmente, se prefiere que tanto R₉ como R₁₀, cuando están presentes, sean metilo. Por ejemplo, X puede ser -CH₂-, -CH(CH₃) o -C(CH₃)₂-.

El grupo Q

25 Q se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

En una subclase de compuestos a los que se refiere la invención, Q es fenilo insustituido o sustituido. Actualmente se prefiere fenilo insustituido, pero cuando están presentes sustituyentes, el anillo fenilo puede estar sustituido con no más de dos sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₃-alquilo, halo-(C₁-C₃)alquilo, C₁-C₃-alcoxi, halo, o ciano. Sustituyentes preferidos son metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro, o ciano. Estructuras preferidas incluyen aquéllas en las que Q es 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, o 3-fluoro-4-metil-fenilo.

En otra subclase de compuestos a los que se refiere la invención, Q es ciclohexilo opcionalmente sustituido.

35 En otra subclase adicional de compuestos a los que se refiere la invención, Q es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, preferiblemente piridilo, particularmente pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.

Actualmente, se prefiere que Q sea fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, o 3,5-difluoro-fenilo, particularmente fenilo, 4-metil-fenilo, o 4-cloro-fenilo.

40 En una subclase actualmente preferida de compuestos de fórmula (I) de la invención, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son todos ellos hidrógeno; Y es hidrógeno o metilo, W es -NH-C(=O)-en donde el grupo carbonilo está enlazado al anillo pirazol; R₃ es -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, o -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂; R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de metilo y etilo; Alk es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-o -CH₂C(CH₃)₂CH₂-; X es -CH₂-, -CH(CH₃)-o -C(CH₃)₂-; y Q es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de C₁-C₃-alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo; C₁-C₃-alcoxi, fluoro-(C₁-C₃)alcoxi, halo, y ciano. En esta subclase preferida, R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo piperidina, morfolina, o piperazina, sustituido opcionalmente con C₁-C₃-alquilo o fluoro. Adicionalmente, en esta subclase preferida Q puede ser fenilo insustituido.

Compuestos específicos de la invención incluyen los de los Ejemplos de esta memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

5 La presente invención puede emplearse con respecto a un individuo humano o animal, más preferiblemente un mamífero, y muy preferiblemente un individuo humano.

Como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria, incluye tratamiento profiláctico.

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos en el tratamiento de cánceres y trastornos autoinmunes tales como rechazo de trasplantes de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y osteoartritis. No obstante, como se ha explicado arriba en los antecedentes de la presente invención, se considera que la utilidad principal de los inhibidores de CHK1 es su capacidad para mejorar la eficacia de la radioterapia o los regímenes quimioterapéuticos inductores de deterioro del DNA actuales para el tratamiento del cáncer. El compuesto de fórmula (I) se utiliza para ello preferiblemente en combinación para el tratamiento del cáncer con terapia de radiación o uno o más fármacos citotóxicos o citostáticos, o fármacos que inducen citotoxicidad o citostasis. El compuesto de 15 la invención y el otro componente pueden encontrarse en la misma formulación farmacéutica o en formulaciones separadas para administración simultánea o secuencial.

Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos y otros agentes activos y auxiliares se exponen a continuación.

(i) Agentes alquilantes.

20 (ii) Mostazas nitrogenadas tales como

clorambucil
ciclofosfamida
ifosfamida
mecloretamina
melfalán

(iii) Nitrosoureas tales como

carmustina (BCNU)
lomustina (CCNU)
semustina (metil-CCNU)

25 (iv) Etilenimina/metil-melamina tal como

hexametilmelamina (HMM/altetamina)
trietilnomelamina (TEM)
tretileno-tiofosforamida (tiotepa)

(v) Alquilsulfonatos tales como busulfán.

(vi) Triazinas tales como dacarbazina (DTIC)

(vii) Antimetabolitos tales como los análogos del ácido fólico tales como

30

Metotrexato
permetrexed (antifolato multidireccionado)
Trimetrexato

(viii) Análogos de pirimidina tales como

2,2'-difluorodesoxicitidina
5-azacitidina
5-fluorouracilo
citostina-arabinosido (araC/citarabina)
fluorodesoxiuridina
gemcitabina

(ix) Análogos de purina tales como

2-clorodesoxiadenosina (cladribina) (2-CdA)
2'-desoxicoformicina (pentostatina)
6-mercaptopurina
6-tioguanina
azatioprina
eritrohidroxinonil-adenina (EHNA)
fosfato de fludarabina

5

(x) Inhibidores de la topoisomerasa tipo I tales como

camptotecina
Irinotecán
topotecán

(xi) Modificadores de la respuesta biológica tales como G-CSF y GM-CSF.

(xii) Agentes de diferenciación tales como derivados del ácido retinoico.

10 (xiii) Hormonas y antagonistas.

(xiv) Adrenocorticosteroides/antagonistas tales como

aminoglutetimida
dexametasona
prednisona y equivalentes

(xv) Progestinas tales como

caproato de hidroxiprogesterona
acetato de medroxiprogesterona
acetato de megestrol

(xvi) Estrógenos tales como

dietilestilbestrol
etinil-estradiol/equivalentes

5 (xvii) Antiestrógenos tales como tamoxifeno.

(xviii) Andrógenos tales como

propionato de testosterona
fluoximesterona/equivalentes

(xix) Antiandrógenos tales como

flutimida
análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
Leuprolida

10

(xx) Antiandrógenos no esteroideos.

(xxi) Productos naturales.

(xxii) Fármacos antimetabólicos

(xxiii) Taxanos tales como

docetaxel (Taxotere)
estramustina / fosfato de estramustina
paclitaxel
vinblastina (VLB)
alcaloides de la vinca
vincristina
vinorelbina

15

(xxiv) Epipodofilotoxinas tales como etoposido o teniposido.

(xxv) Antibióticos tales como

actinomicina D

afidicolina
bleomicina
dactinomicina
daunomicina (rubidomicina)
doxorubicina (adriamicina)
mitomicina C
mitroxantonaidarrubicina
esplicamicina (mitramicina)

(xxvi) Enzimas tales como L-asparaginasa y L-arginasa

(xxvii) Radiosensibilizadores tales como

5-Bromodesoxiuridina
5-Yododesoxiuridina
Bromodesoxicidina
Desmetilmisonidazol
EO9
Etanidazol
Metronidazol
Misonidazol
Nicotinamida
Nimorazol
Pimonidazol
R ^B 6145
RSU 1069
SR 4233

5

(xxviii) Complejos de coordinación de platino tales como

Antracenediona
Carboplatino
Cisplatino
Mitoxantrona
Oxaliplatino

(xxix) Ureas sustituidas tales como hidroxurea.

(xxx) Derivados de metilhidrazina tales como N-metilhidrazina (MIH) y procarbazona

(xxxi) Supresor adrenocortical mitocan (o,p'-DDD)-aminoglutetimida

(xxxii) Citoquinas tales como interferón (α , β , γ) e interleuquina-2.

(xxxiii) Fotosensibilizadores tales como

bacterioclorofila-a
derivados de benzoporfirina
derivados de hematoporfirina
naftalocianinas
Npe6
feborida-A
fotofrín
ftalocianinas
etioporfirina de estaño (SnET2)
ftalocianinas de cinc

5

(xxxiv) Radiación tal como

radiación gamma
radiación infrarroja
radiación microondas
luz ultravioleta
luz visible
rayos X

10

Se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen actividad del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el mecanismo causante y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia. En general, una dosis adecuada para formulaciones administrables por vía oral estará comprendida usualmente en el intervalo de 0,1 a 3000 mg, una vez, dos veces o tres veces al día, o la cantidad diaria equivalente administrada por infusión u otras rutas. Sin embargo, los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán por pruebas clínicas como es convencional en la técnica.

15

20

25

Los compuestos a los que se refiere la invención se pueden preparar para administración por cualquier ruta coherente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinil-pirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina, lubricantes de compresión en tabletas, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice, desintegrantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como lauril-sulfato de sodio. Las tabletas pueden estar recubiertas conforme a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones orales líquidas pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su utilización. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil-celulosa, jarabe de glucosa, grasas comestibles

5 hidrogenadas-gelatina, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco Ofractionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y en caso deseado agentes saborizantes o colorantes convencionales.

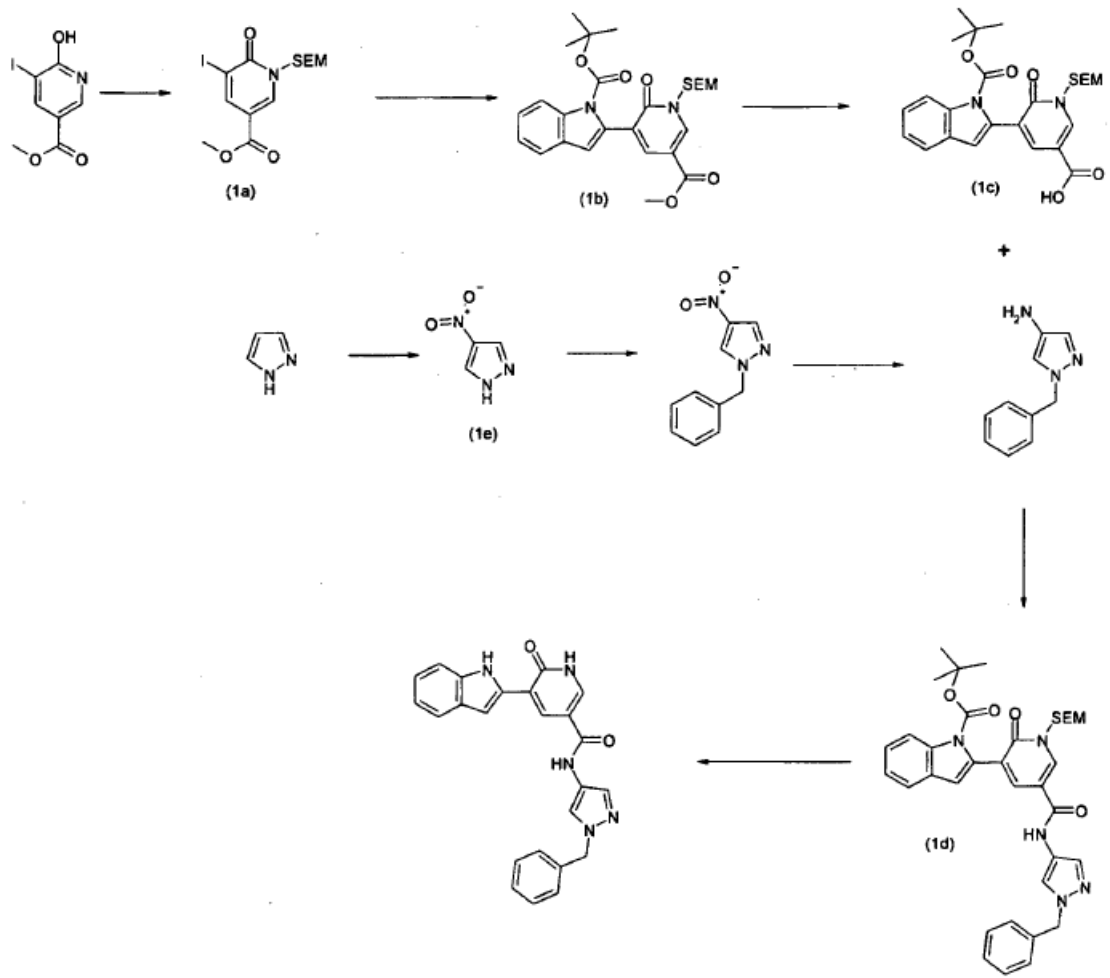
Para aplicación tópica a la piel, el fármaco puede conformarse en una crema, loción o ungüento. Formulaciones de crea o ungüento que pueden utilizarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en textos estándar de productos farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica.

10 El ingrediente activo puede administrarse también por vía parenteral en un medio esteral. Dependiendo del vehículo y la concentración utilizada para el fármaco puede estar suspendido o disuelto en el portador. Ventajosamente, adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tampón pueden estar disueltos en el vehículo.

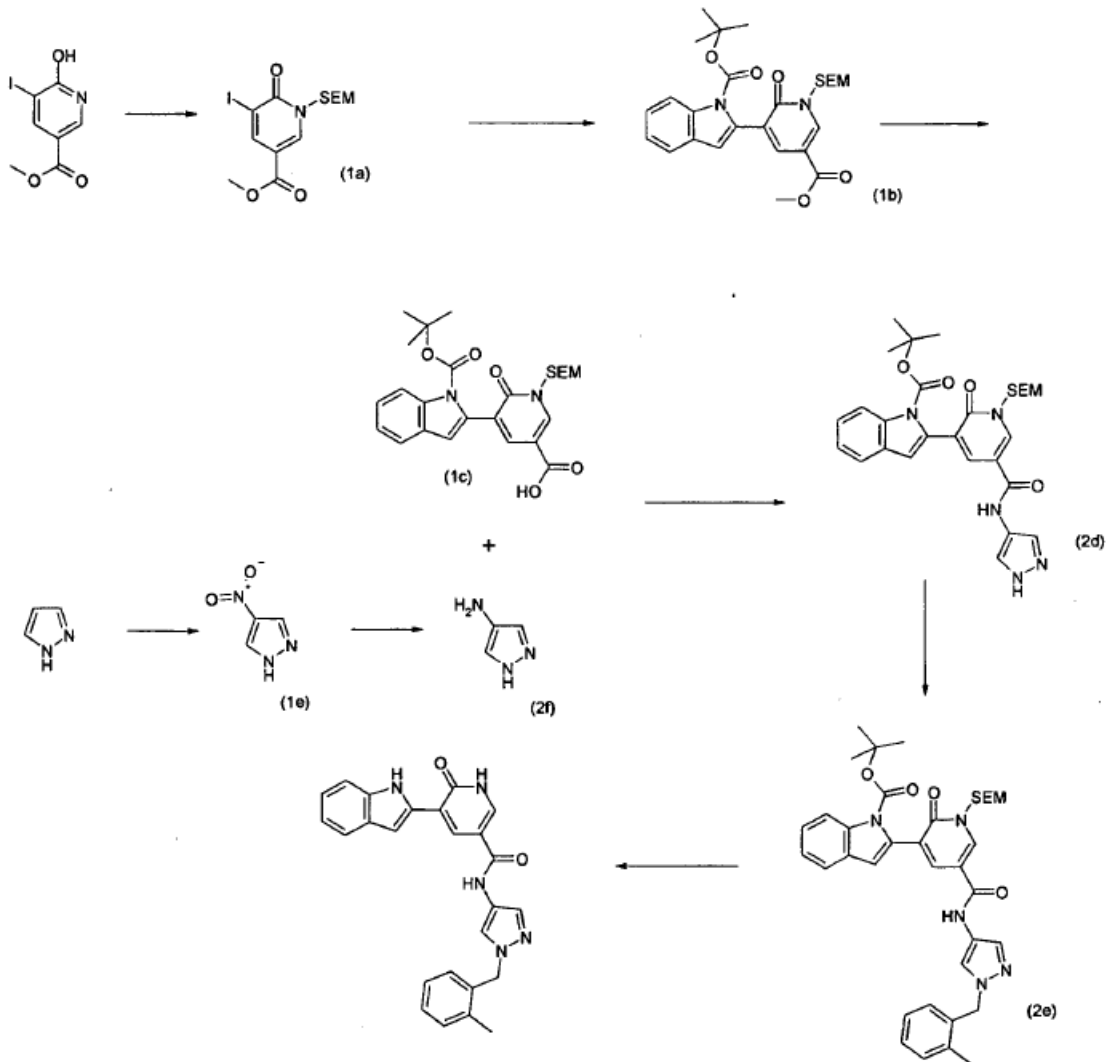
Existen múltiples estrategias de síntesis para sintetizar los compuestos (I) a los que se refiere la presente invención, pero todos ellos están basados en procedimientos químicos que son conocidos por el químico especializado en síntesis orgánica. Así pues, los compuestos con arreglo a la fórmula (I) pueden sintetizarse conforme a procedimientos descritos en la bibliografía estándar y son bien conocidos por un experto en la técnica. Fuentes de bibliografía típicas son "Advanced organic chemistry", 4a edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2a edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2a edición (Pergamon), A.R. Katritzky), artículos de revistas tales como los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes primarias de bibliografía identificadas por investigaciones estándar de bibliografía en línea o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Tales documentos bibliográficos incluyen los de los ejemplos preparativos de esta memoria, y métodos análogos a ellos.

Ejemplos de métodos conocidos en la técnica de la química orgánica en general, por los cuales se pueden preparar los compuestos de la presente invención, se incluyen en los Esquemas y procedimientos de reacción siguientes.

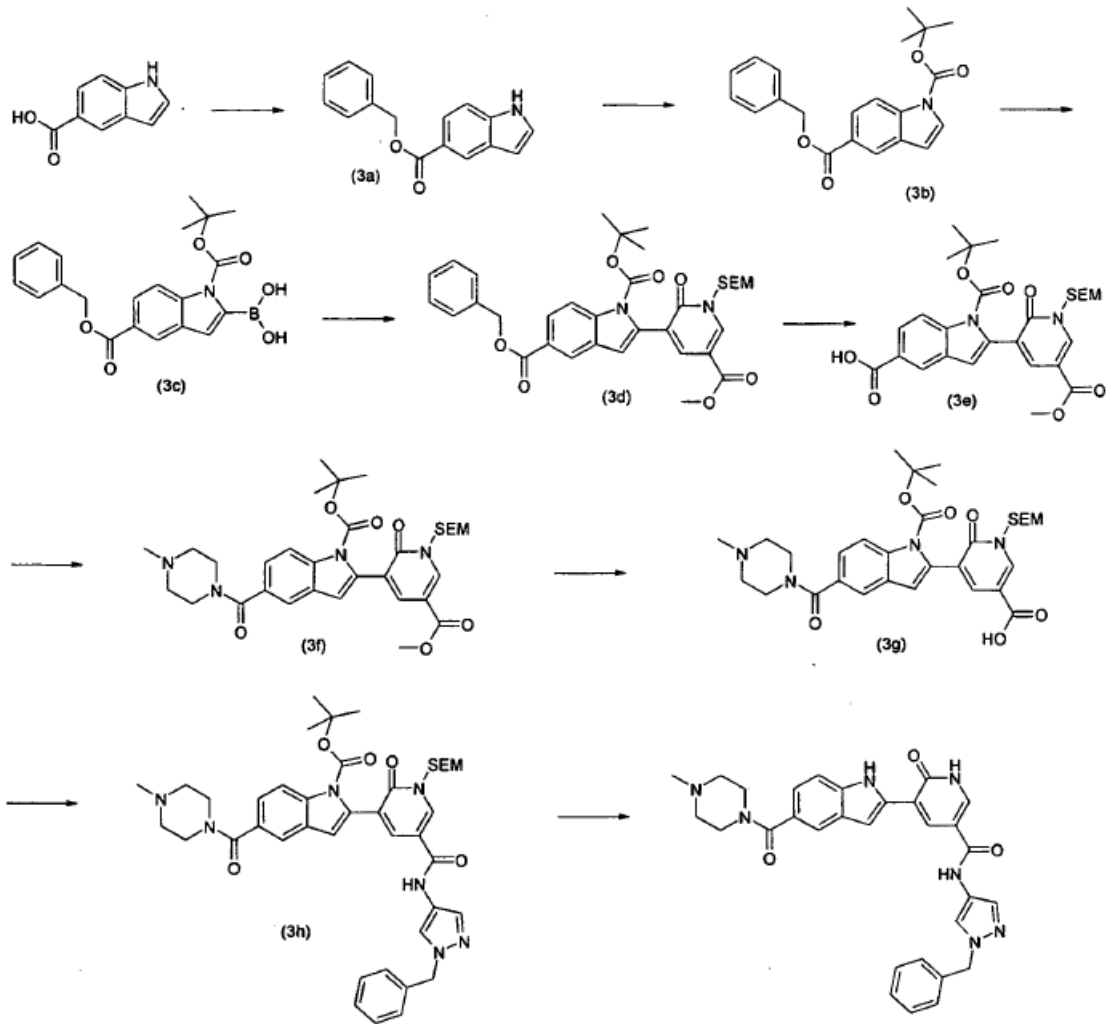
25 **Esquema 1**



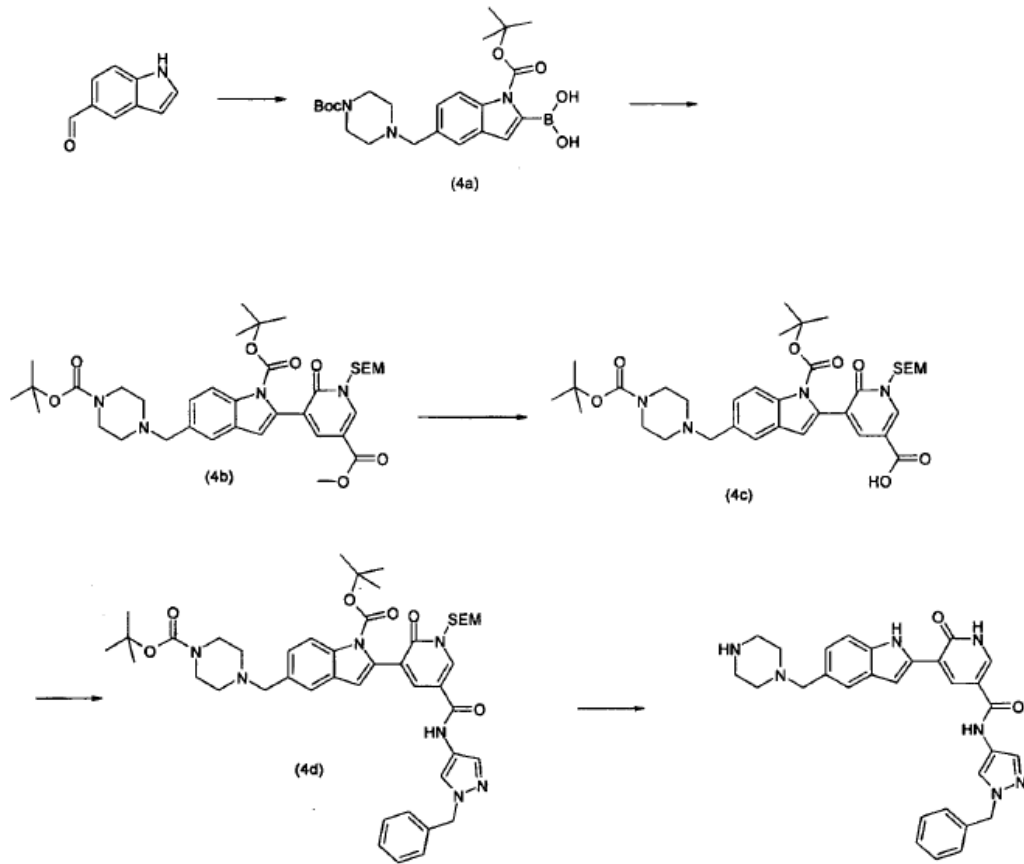
Esquema 2



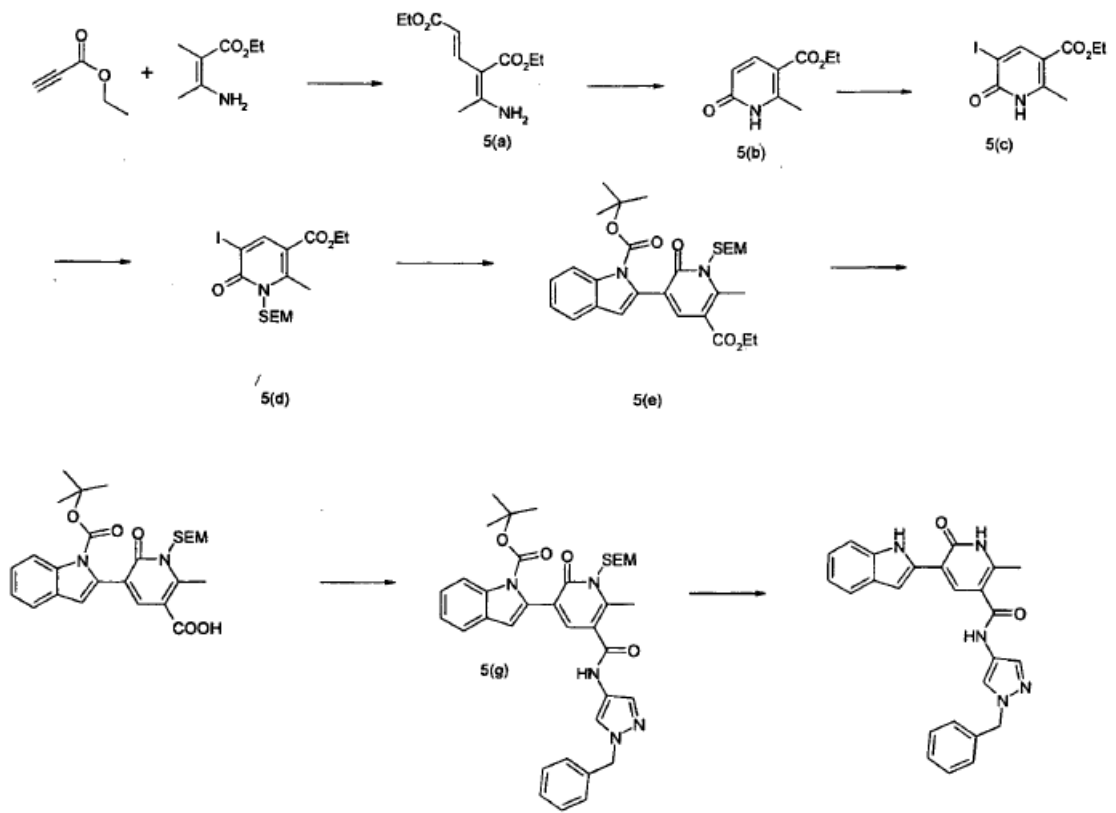
Esquema 3



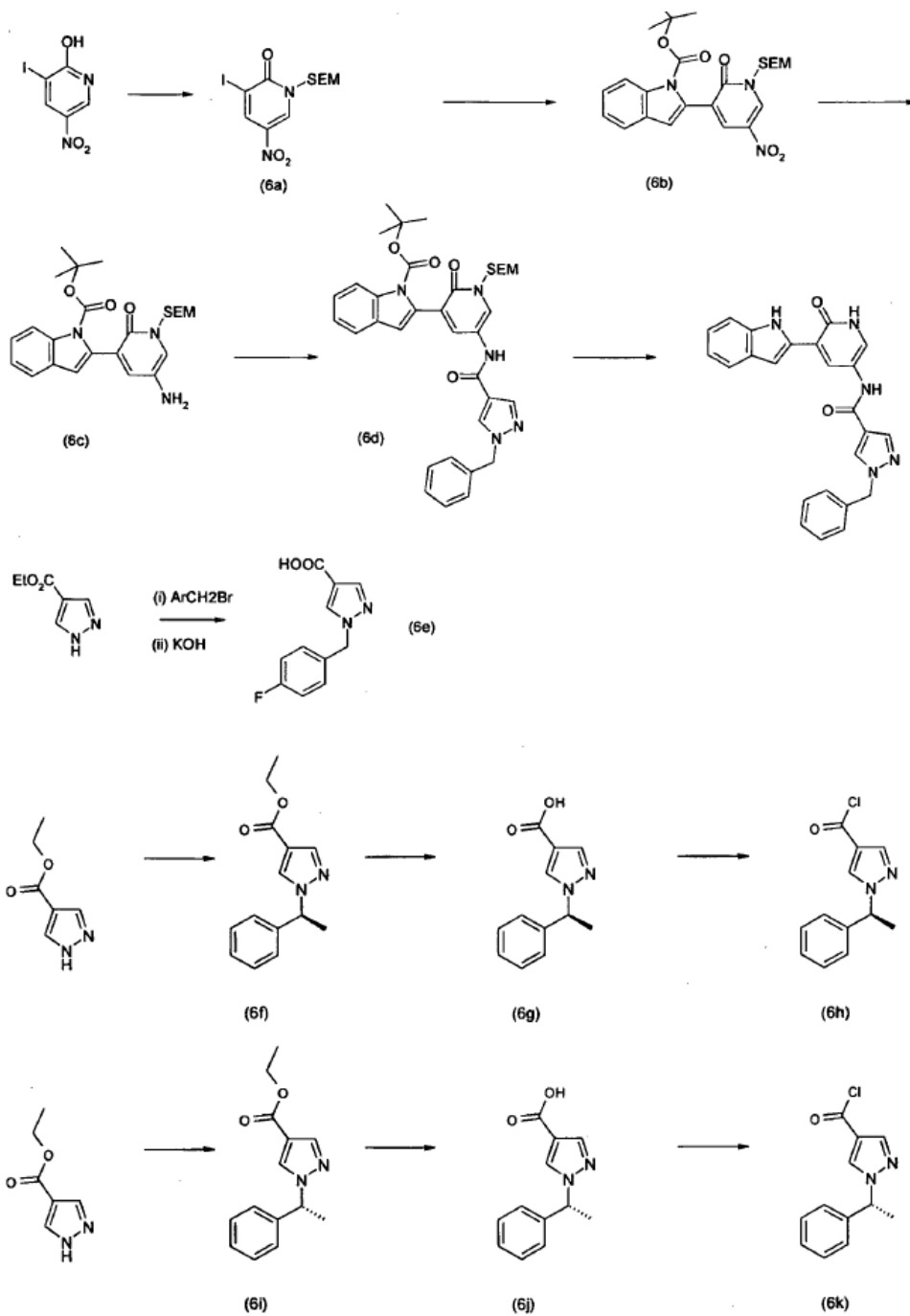
Esquema 4



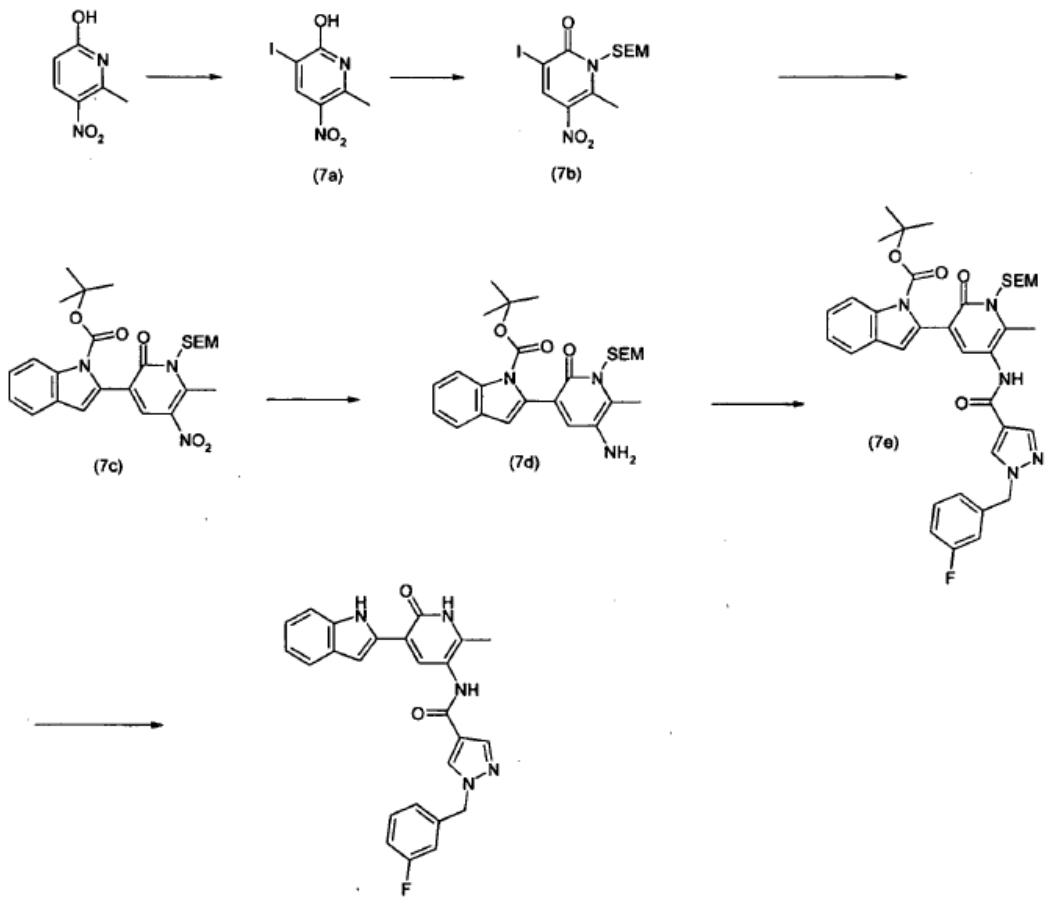
Esquema 5



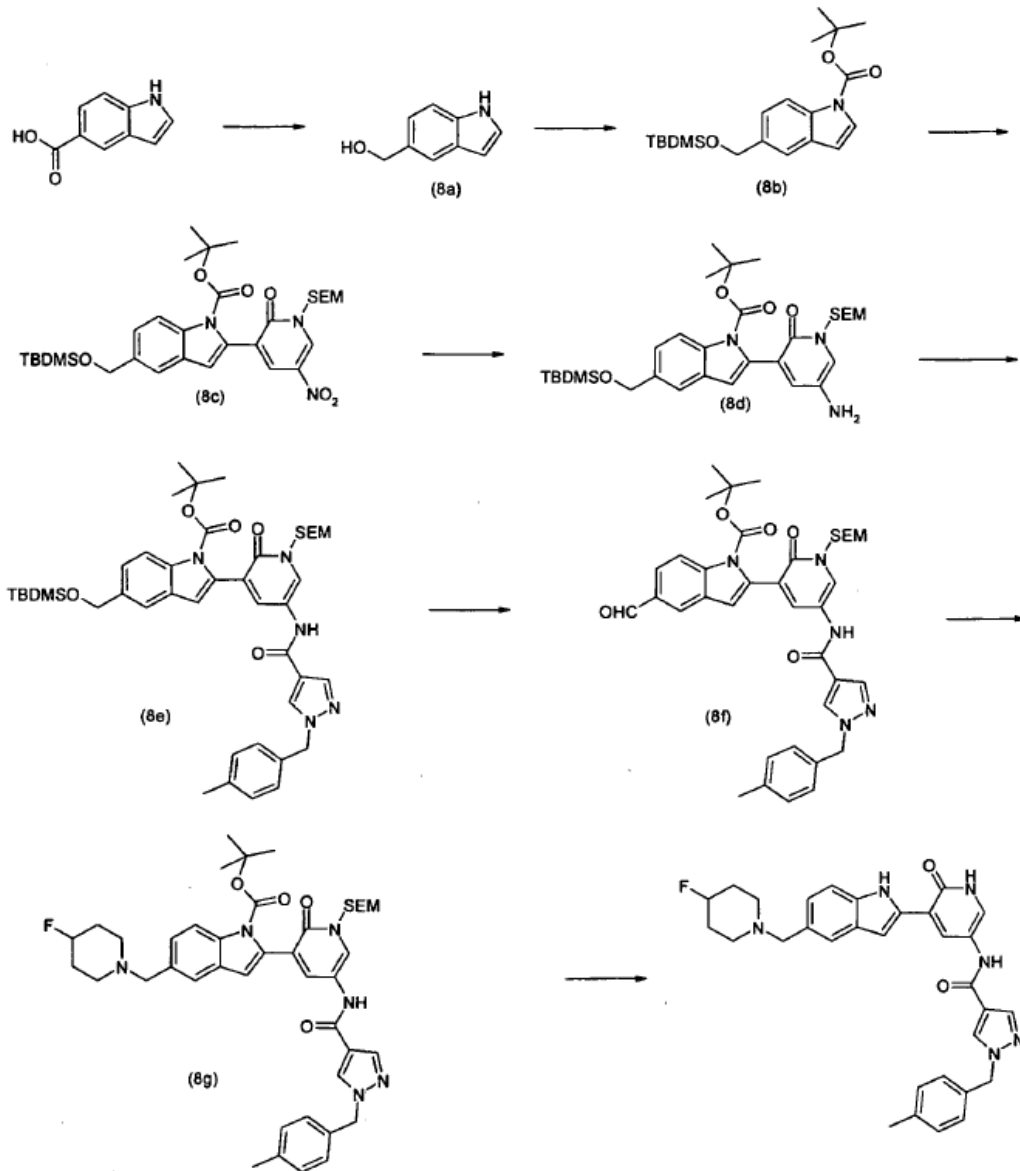
Esquema 6



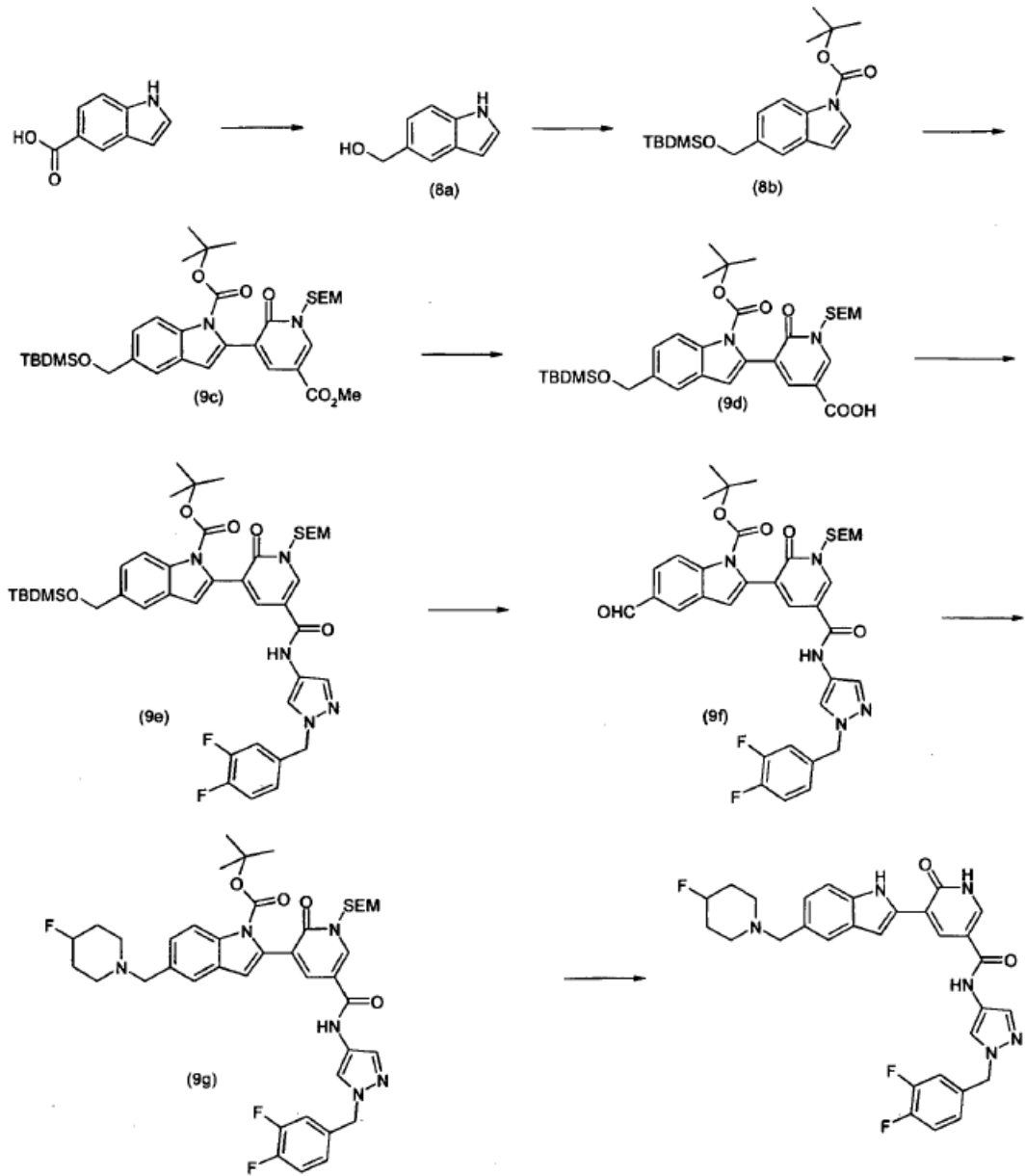
Esquema 7



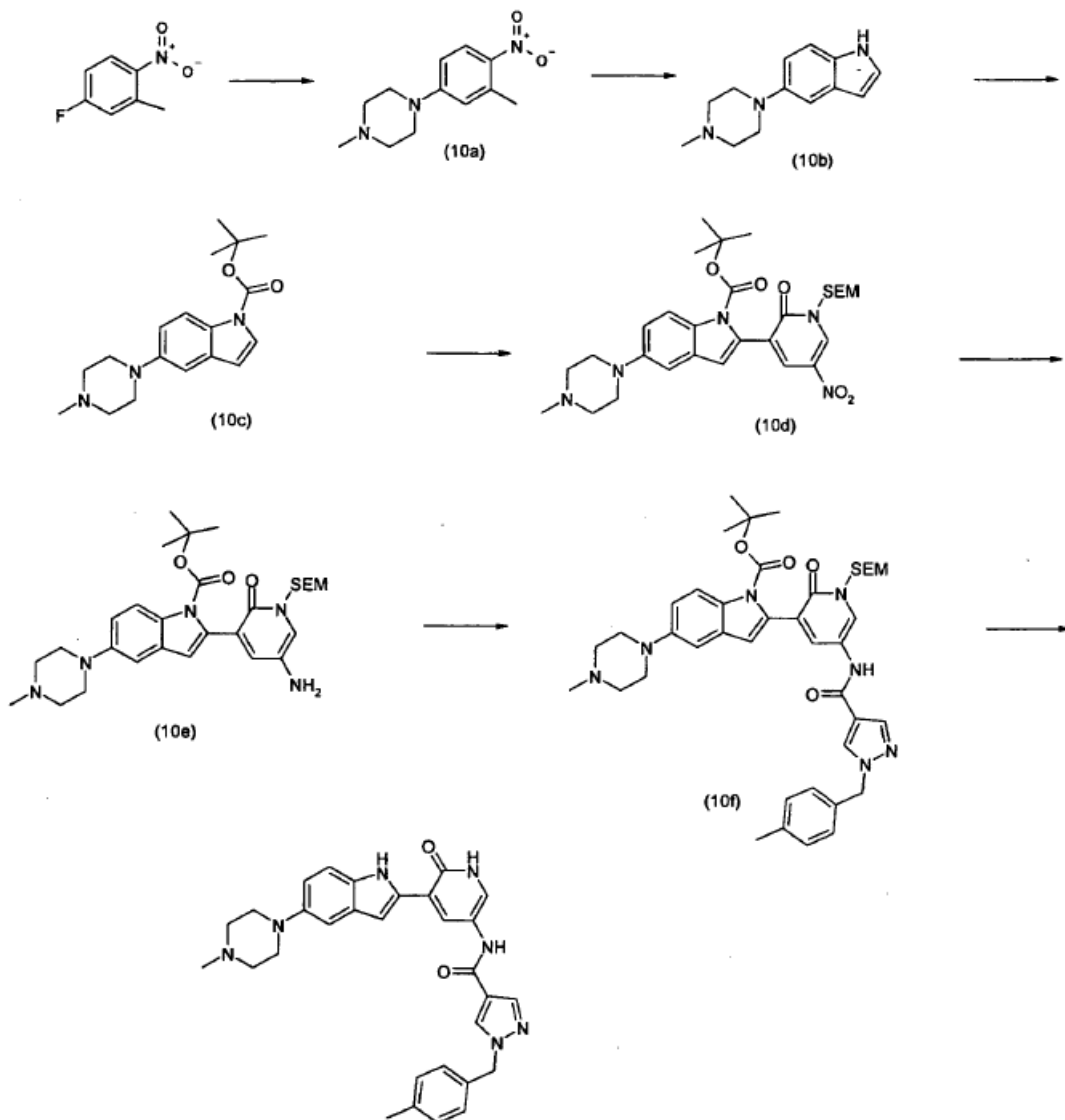
Esquema 8



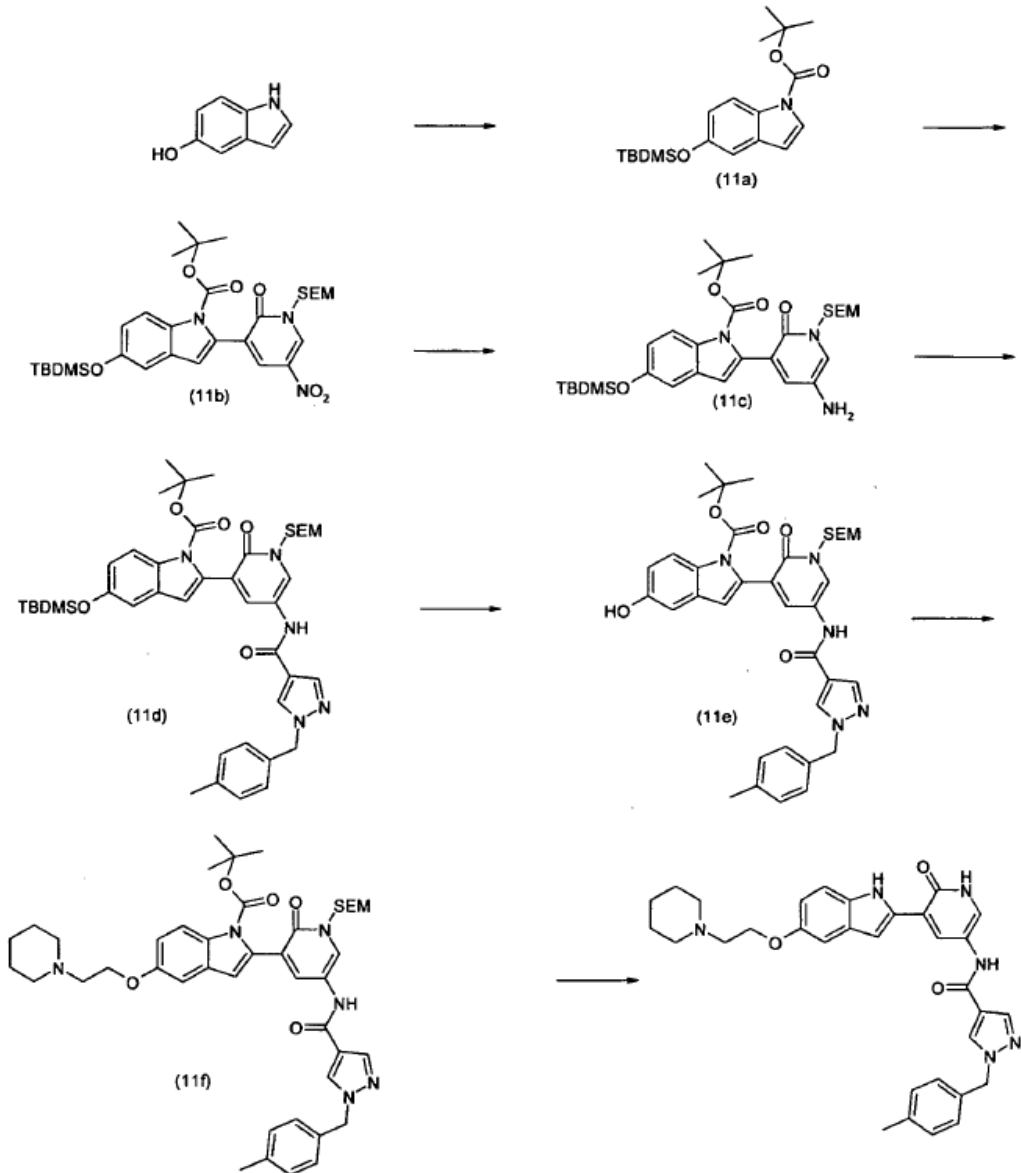
Esquema 9



Esquema 10



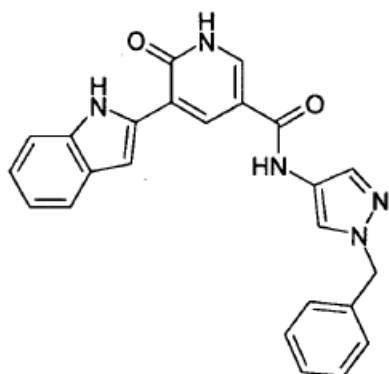
Esquema 11



EJEMPLOS

5 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos específicos de la invención y no deben entenderse como limitantes del alcance total de la invención.

Ejemplo 1: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 1.

Paso 1: Preparación de éster metílico del ácido 5-yodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (1a).

5 Se agitó éster metílico del ácido 6-hidroxi-5-yodo-nicotínico (2,0 g, 7,17 milimoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (60 ml) a la temperatura ambiente con fluoruro de potasio (4,17 g, 71,7 milimoles). Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,20 g, 1,27 ml, 7,17 milimoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y la torta del filtro se lavó con metanol (2 x 25 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash en SiO₂, eluyendo primeramente con 20% acetato de etilo/hexano y luego con 66% acetato de etilo/hexano para proporcionar primeramente el compuesto sustituido con oxígeno no deseado y finalmente el compuesto del título deseado como un sólido blanquecino, 2,28 g, 78%.

15 Paso 2: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1b).

20 El compuesto intermedio (1a), éster metílico del ácido 5-yodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (1,14 g, 2,79 milimoles), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)indol-2-borónico (1,09 g, 4,18 milimoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 g, 0,143 milimoles), acetato de potasio (0,82 g, 8,37 milimoles) y N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml) se combinaron en un vial microondas de 20 ml. Los contenidos del vial se desgasificaron y se calentaron luego a 60°C durante 20 minutos bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título deseado como un aceite, 1,39 g, 100%.

25 Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1c).

30 El compuesto intermedio (1b), terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2,88 g, 5,78 milimoles) se agitó en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y agua (20 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,469 g, 11,2 milimoles) y la reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió el residuo en agua y el pH se ajustó a 5 con la adición cuidadosa de una solución acuosa 2M de ácido clorhídrico. Esta solución acuosa se extrajo con diclorometano (x3), y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 2,30 g, 85%.

35 Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1d).

40 El compuesto intermedio (1c), terc-butil-éster del ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (300 mg, 0,62 milimoles), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (357 mg, 1,86 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (251 mg, 1,86 milimoles), N,N-diisopropiletilamina (320 mg, 0,431 ml, 2,48 milimoles), 1-bencil-1H-pirazol-4-ilamina (322 mg, 1,86 milimoles) y tetrahidrofurano (12 ml) se combinaron en un vial microondas de 20 ml. Los contenidos del vial se calentaron a 90°C durante 30 minutos bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano y luego 2% metanol/diclorometano a fin de proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido, 315 mg, 80%.

45

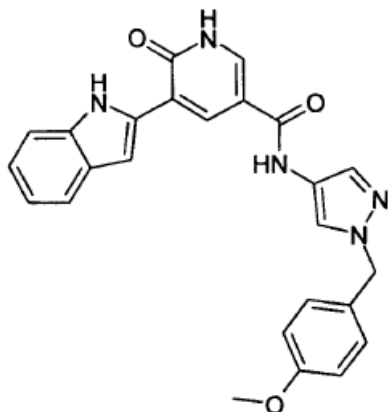
Paso 5: Preparación del Compuesto del Título: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

El compuesto intermedio (1d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (315 mg, 0,492 milimoles) se agitó en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió 1,2-diaminoetano (89 mg, 98 μ l, 1,48 milimoles) seguido por solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (2,46 ml, 2,46 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano y las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua (x3), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 , eluyendo con diclorometano-8% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar un sólido. Este sólido se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 41 mg, 20%.

LC/MS: RT = 2,33 min (270nm), m/z = 410,411 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO) δ 5,33 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

Ejemplo 2: [1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.



El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 1.

Paso 1: Preparación de 4-nitro-1H-pirazol (1e).

Se añadió pirazol (16 g, 235 milimoles) en porciones a ácido sulfúrico, 98%, (100 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Se añadió a esta solución ácido nítrico, 70%, (16 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 55°C. Después de la adición, la reacción se calentó a 55°C durante 3 horas, y se enfrió luego a 0°C, antes de añadirla cuidadosamente a hielo/agua (400 ml), con agitación. Esta mezcla se neutralizó por adición cuidadosa de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% utilizando enfriamiento externo y agitación eficiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido blanco, que se utilizó sin purificación ulterior, 24,74 g, 93%.

Paso 2: Preparación de 1-(4-metoxi-bencil)-4-nitro-1H-pirazol

Se agitó 4-nitro-1H-pirazol (565 mg, 5 milimoles) en acetonitrilo (15 ml) con carbonato de potasio (829 mg, 6 milimoles) durante 5 minutos y se añadió luego cloruro de 4-metoxibencilo (861 mg, 0,746 ml, 5,5 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas, y se repartió luego entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 , eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano y luego 50% acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título deseado como un aceite, 1,08 g, 93%.

Paso 3: Preparación de 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-ilamina.

Se agitó 1-(4-metoxi-bencil)-nitro-1H-pirazol (240 mg, 1,03 milimoles) en etanol (10 ml) y se hizo el vacío en el matraz, después de lo cual se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió platino, sulfurado, 5% en peso sobre carbono, reducido y seco (10 mg, cantidad catalítica) y después de 2 ciclos de vacío/ H_2 para reemplazar el nitrógeno del interior con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 18 horas bajo presión de hidrógeno ordinaria (1 atm). La

mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite rojo, que se utilizó sin purificación ulterior, 168 mg, 81%.

Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

- 5 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental indicada en el Ejemplo 1, Paso 4, utilizando el compuesto intermedio (1c) y 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-ilamina. Después del tratamiento acuoso usual, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano -50% acetato de etilo/hexano. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido de color rosado, 180 mg, 50%.

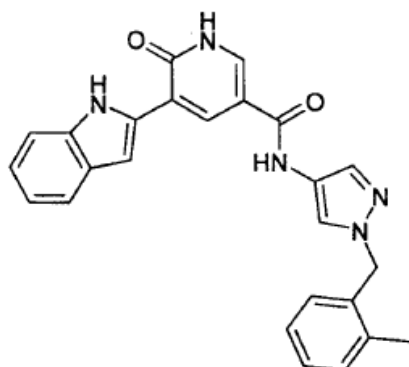
10 Paso 5: Preparación del Compuesto del Título: [1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con terc-butil-éster del ácido 2-[5-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

- 15 Después del tratamiento acuoso usual, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 50% acetato de etilo/diclorometano y luego con 5% metanol/diclorometano para proporcionar un sólido que se purificó ulteriormente por HPLC preparativa a pH 9, a fin de suministrar el compuesto del título como un sólido amarillo, 40 mg, 36%.

20 LC/MS: RT = 2,29 min (270nm), m/z = 440 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto). ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,3 (s, 1H), 11,51 {br s, 1H}, 12,5 (br s, 1H).

Ejemplo 3: [1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.



- 25 El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 2.

Paso 1: Preparación de 1H-pirazol-4-ilamina (2f)0

- 30 El compuesto intermedio (1e), 4-nitro-1H-pirazol (2,8 g, 24,8 milimoles), se agitó en etanol (200 ml) y se llevó a vacío el matraz, después de lo cual se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió paladio, 10% en peso sobre carbono activado (300 mg, cantidad catalítica) y después de dos ciclos vacío/H₂ para reemplazar el nitrógeno del interior con hidrógeno, la mezcla se agitó mediante sacudidas durante 18 horas a presión ordinaria de hidrógeno (1 atm). Se añadió paladio, 10% en peso sobre carbono activado (300 mg) y después de dos ciclos vacío/H₂ para reemplazar el nitrógeno del interior con hidrógeno, la mezcla se agitó mediante sacudidas durante 4 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó concienzudamente con etanol (2 x 50 ml).
 35 Los lavados combinados y el filtrado se concentraron a vacío. El residuo obtenido se trituró con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color rosado claro, 1,48 g, 72%. El filtrado obtenido subsiguientemente se concentró a vacío para proporcionar otro lote de material suficientemente puro, 0,54 g, 26%, como un sólido de color rosado oscuro.

Paso 2: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2d).

- 40 A una solución de compuesto intermedio (1c), terc-butil-éster del ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, (3 g, 6,2 milimoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió

compuesto intermedio (2f), 1H-pirazol-4-ilamina (0,62 g, 7,46 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,09 g, 8,07 milimoles), N,N-diisopropiletilamina (2,4 g, 3,24 mililitros, 18,6 milimoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,55 g, 8,07 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógeno-bicarbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-66% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 1,36 g, 40%.

Paso 3: Terc-butil-éster del ácido 2-[5-[1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2e)

Compuesto intermedio (2d), terc-butil-éster del ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (50 g, 0,091 milimoles), Cs₂CO₃ (45 mg, 0,136 milimoles) y bromuro de 2-metilbencilo (21 mg, 15 µl, 0,11 milimoles) se agitaron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se separaron los materiales inorgánicos por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido, 55 mg, 93%.

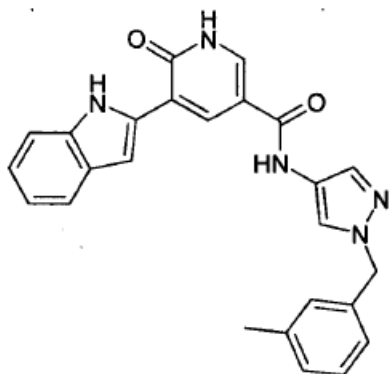
Paso 4: Preparación del Compuesto del Título: [1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con compuesto intermedio (2e), terc-butil-éster del ácido 2-[5-[1-(2-metil-bencil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. Después del tratamiento acuoso usual, el producto bruto resultante se purificó por trituración con acetonitrilo. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo, 30 mg, 84%.

LC/MS: RT = 2,41 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,98 (br t, 2H), 7,08 (br t, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,74 (br m, 1H), 10,50 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H).

Ejemplo 4: [1-(3-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

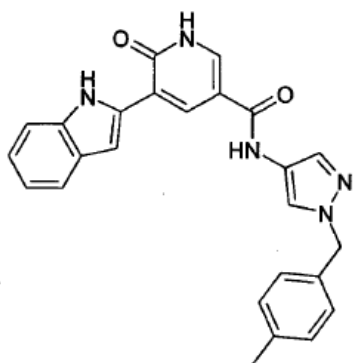


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT = 2,41 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₄ MeOD): δ 2,30 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,05 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), NHs no observados.

Ejemplo 5: [1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

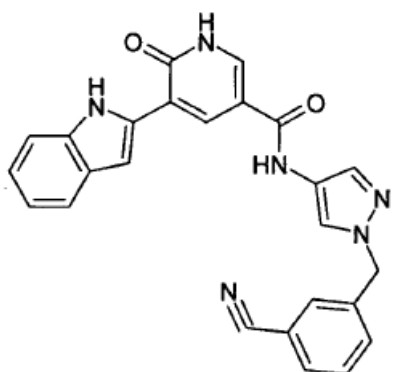


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT = 2,31 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 3,31 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,15 (br s, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,49 (brs, 1H), 12,46 (brs, 1H).

Ejemplo 6: [1-(3-Ciano-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

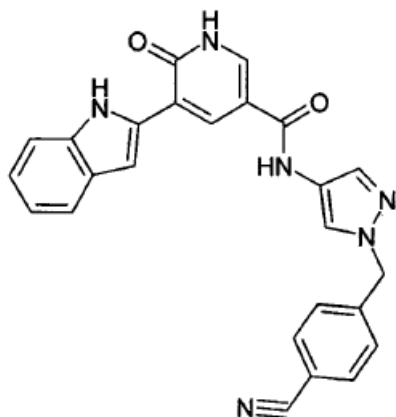


- 10 Se preparó el compuesto del título por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT = 2,12 min (270nm), m/z = 435 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto),

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H).

- 15 **Ejemplo 7: [1-(4-Ciano-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.**

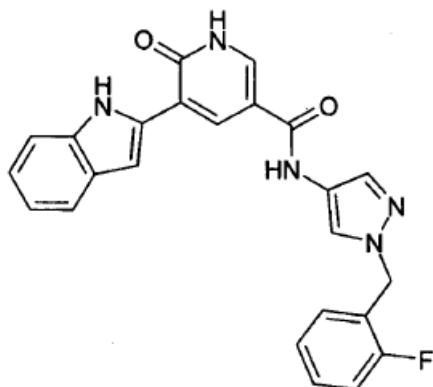


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT = 2,15 min (270nm), m/z = 435 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,12 (br m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H)

Ejemplo 8: [1-(2-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

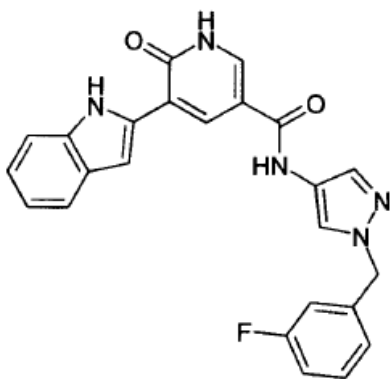


10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT=2,24 min (270nm), m/z = 428 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,39 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,11 (td, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 12,47 (br s, 1H)

15 **Ejemplo 9: [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.**

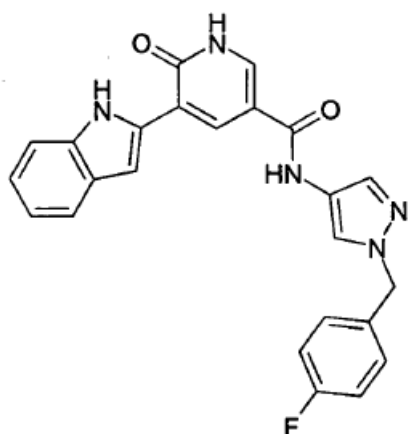


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 3.

LC/MS: RT = 2,24 min (270nm), m/z = 428 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

20 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,04 (m, 5H), 7,24 (br s, 1H), 7,40 (qd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (br s, 1H), 11,53 (br s, 1H)

Ejemplo 10: [1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.



El compuesto del título se preparó por modificaciones simples del protocolo descrito para el Ejemplo 3, pero utilizando todavía la ruta reseñada en el Esquema 2.

La modificación principal fue para el Paso 3, y éste se describe a continuación.

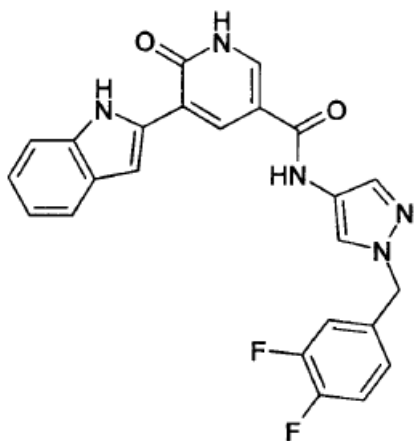
- 5 Se agitó terc-butil-éster del ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2d), (100 mg, 0,182 milimoles) en acetona (5 ml) con carbonato de potasio (126 mg, 0,91 milimoles) y se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (41 mg, 27 μ l, 0,218 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 8 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se separaron por filtración las materias inorgánicas, y la torta del filtro se lavó a fondo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los lavados combinados y el filtrado se concentraron a vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto deseado como un aceite, 87 mg, 72%.
- 10

Se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC/MS: RT = 2,29 min (270nm), m/z = 428 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

- 15 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,1 (br s, 1H).

Ejemplo 11: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

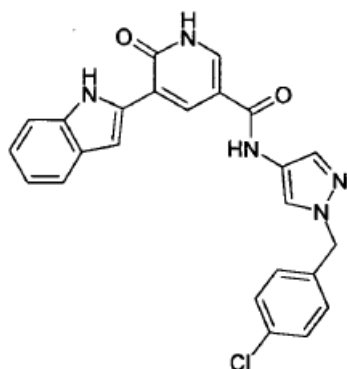


- 20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 10.

LC/MS: RT = 1,21 min (270nm), m/z = 446 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NH (x3) no observados.

- 25 **Ejemplo 12: [1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.**

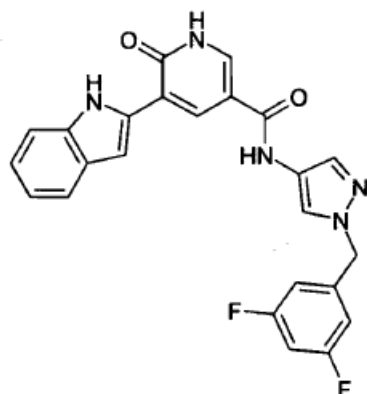


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 10.

LC/MS: RT = 1,24 min (270nm), m/z = 444 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto),

- 5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 5,40 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), NH (x3) no observados.

Ejemplo 13: [1-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

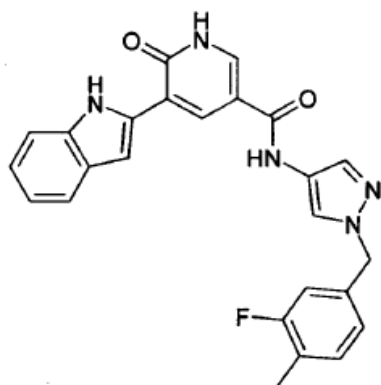


- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 10.

LC/MS: RT = 1.22 min (270nm), m/z = 446 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1.9 min (super pos. corto).

- 15 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), NH (x2) no observados.

Ejemplo 14: [1-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

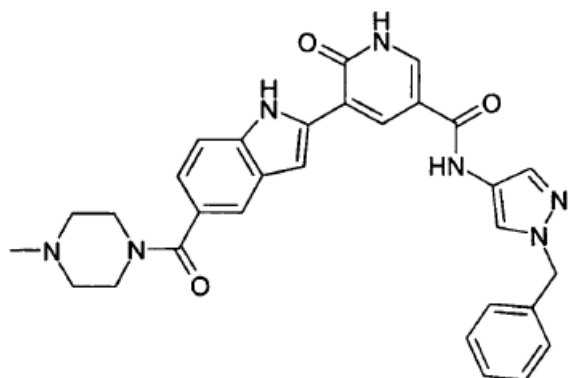


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 2, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 10.

LC/MS: RT = 1,25 min (270nm), m/z = 442 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto),

- 5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NHs no observados.

Ejemplo 15: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.



- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 3.

Paso 1: Preparación de éster bencílico del ácido 1H-indol-5-carboxílico (3a).

- 15 A una solución de ácido indol-5-carboxílico (2,63 g, 16,34 milimoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió bicarbonato de sodio (8,24 g, 98,04 milimoles) y bromuro de bencilo (11,66 ml, 98,04 milimoles). La reacción se agitó durante 48 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 , eluyendo con acetato de etilo 20%/hexano seguido por 50% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite, 4,82 g, cuantitativo.

Paso 2: Preparación de 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido indol-1,5-dicarboxílico (3b).

- 20 A una solución de compuesto intermedio (3a), éster bencílico del ácido 1H-indol-5-carboxílico, (4,8 g, 16,34 milimoles) en acetonitrilo (100 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,92 g, 17,97 milimoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,63 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se concentró a vacío y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 , eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 5,04 g, 88%.

Paso 3: Preparación de 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido indol-2-borónico-1,5-dicarboxílico (3c).

A una solución de compuesto intermedio (3b), 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido indol-1,5-dicarboxílico (5,04 g, 14,36 milimoles) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se añadió borato de triisopropilo (5 ml, 21,54 milimoles). Se añadió luego solución de diisopropilamido de litio recién preparada (18,67 milimoles) en tetrahidrofurano (10 ml),

gota a gota a 0°C, y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas bajo nitrógeno. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 por adición cuidadosa de una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se separaron las materias orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título, que se utilizó sin purificación ulterior, 5,05 g, cuantitativo.

- 5 Paso 4: Preparación de 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico (3d).

10 A una solución de compuesto intermedio (1a), éster del ácido 5-yodo-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (2,94 g, 7,18 milimoles) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se añadió compuesto intermedio (3c), 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido indol-2-borónico-1,5-dicarboxílico (5,05 g, 14,36 milimoles) y acetato de potasio (2,11 g, 21,54 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,25 g, 0,359 milimoles) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó luego a 60°C en el microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Los materias orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo, 2,07 g, 46%.

15 Paso 5: Preparación de 1-terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico (3e).

20 A una solución desgasificada de compuesto intermedio (3d), 5-bencil-éster-1-terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico (2,07 g, 3,27 milimoles) en metanol (30 ml) se añadió paladio, 10% en peso sobre carbono activado (50 ml) y la reacción se desgasificó ulteriormente. Se calentó la reacción a 30°C durante 72 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un taco de Celita y el taco se lavó abundantemente con metanol caliente (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío y se vertieron sobre columnas 4 x 10 g PE-AX. Las columnas se lavaron luego abundantemente con metanol y se eluyeron con 20% ácido acético/metanol. Los materias orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Se añadió éter al residuo y se concentró éste a vacío. Este proceso se repitió dos veces más y proporcionó el compuesto del título deseado como un sólido pardo, 627 mg, 35%.

- 30 Paso 6: Preparación de 1-terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3f).

35 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 3, Paso 2, con compuesto intermedio (3e), 1-terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico. Después del tratamiento acuoso usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 6% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla, 219 mg, 95%.

Paso 7: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3g).

40 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 3, con compuesto intermedio (3f), terc-butil-éster del ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Después del tratamiento usual, el compuesto del título deseado se aisló como un sólido amarillo, 142 mg, 66%.

Paso 8: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3h).

45 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 4 con compuesto intermedio (3g), terc-butil-éster del ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Después del tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 5% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color pardo, 178 mg, cuantitativo.

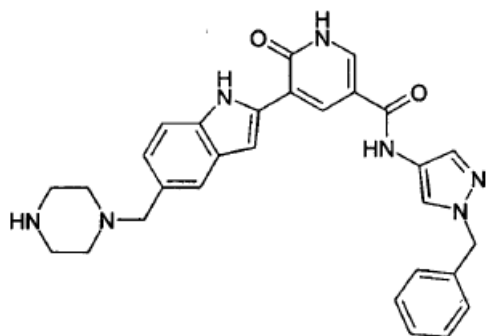
- 50 Paso 9: Preparación de compuesto del título (1-bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

55 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con compuesto intermedio (3h), y terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Después del tratamiento usual, el producto bruto se recogió en metanol (1 ml) y se cargó en una columna SCX 5g. La columna se lavó abundantemente con metanol y se eluyó luego con solución 7 N de amoníaco en metanol. El eluyente se

concentró a vacío y el residuo se purificó ulteriormente por HPLC preparativa a pH 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo, 13 mg, 10%. LC/MS RT = 1,52 min (270 nm), m/z = 536 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,21 (s, 3H), 2,33 (br m, 4H), 3,53-3,56 (br m, 4H), 3,33 (s, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Ejemplo 16: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-Oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 4.

10 Paso 1: Preparación de terc-butil-éster del ácido indol-2-borónico-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico (4a).

A una solución agitada de indol-5-carboxaldehído (2 g, 7,8 milimoles) en tolueno (10 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (1% molar, 10 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,14 g, 14,5 milimoles) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,56 g, 13,8 milimoles) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (4,44 g, 20,7 milimoles) en porciones. Después de agitar durante 90 minutos, se añadió una solución al 2,5% v/v de ácido acético en agua (10 ml), se agitó brevemente y se separó la capa orgánica. Esta capa se lavó con agua (50 ml) y se concentró hasta casi sequedad. Se añadió metanol (50 ml) y la reacción se concentró a sequedad. El residuo se trituró con tolueno y los líquidos se concentraron a sequedad para proporcionar el indol protegido. Este residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (6 ml).

Se añadió esta solución mediante una jeringuilla a un matraz purgado con nitrógeno y se enfrió a 5°C. Se añadió borato de triisopropilo (4,77 ml, 20,7 milimoles), seguido por adición lenta de solución 2 M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano (8,95 ml, 17,9 milimoles), asegurándose de que la temperatura se mantenía entre 0 y 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante una hora y se enfrió luego rápidamente por adición de una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (2 ml). El pH se ajustó a 7 con solución acuosa de amoníaco, se retiró el baño de hielo y la mezcla bifásica resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título, 6,34 g, cuantitativo.

Paso 2: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (4b).

30 Se disolvieron compuesto intermedio (4a), terc-butil-éster del ácido indol-2-borónico-ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico (6,34 g, 13,8 milimoles), acetato de potasio (2,59 g, 26,4 milimoles) y compuesto intermedio (1a), éster metílico del ácido 5-yodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (3,51 g, 8,6 milimoles) en N,N-dimetilformamida (70 ml). La reacción se desgasificó tres veces utilizando ciclos alternativos de vacío y nitrógeno seco y se añadió luego dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,45 g, 0,64 milimoles). La mezcla se desgasificó una vez más y se calentó luego en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante una hora. La mezcla se enfrió, se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-20% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido de color cobrizo, 2,4 g, 40%.

Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (4c).

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 3, con compuesto intermedio (4b), terc-butil-éster del ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxicarbonil-

2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. Después del tratamiento usual, el compuesto del título se aisló como una espuma parda, 2,35 g, cuantitativo.

Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico (4d).

5 El compuesto intermedio (4c), terc-butil-éster del ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1 g, 1,46 milimoles), bencil-1H-pirazol-4-il-amina (0,75 g, 4,39 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,59 g, 4,39 milimoles), y tetrahidrofurano (15 ml) se pusieron en un vial de microondas. Se añadieron a esta solución N,N-diisopropiletilamina (0,58 g, 0,78 ml, 4,49 milimoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,84 g, 4,39 milimoles), se tapó el vial y se calentó en el microondas a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-15% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como una espuma amarilla, 1,0 g, 82%.

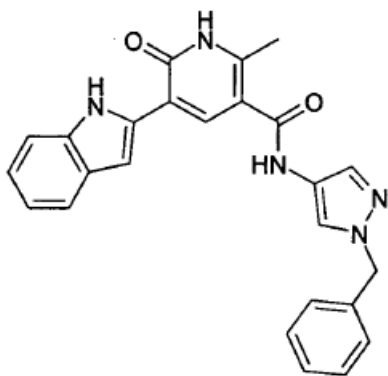
Paso 5: Preparación del Compuesto del Título (1-bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-Oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

20 A una solución de compuesto intermedio (4d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico, 120 mg, 0,14 milimoles) en metanol (4 ml) se añadió ácido clorhídrico, 37% (0,75 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7 por adición cuidadosa de solución 7 N de amoníaco en metanol. La mezcla se concentró a vacío y el residuo bruto resultante se purificó por HPLC preparativa a pH 9, a fin de proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 1,83 mg, 3%.

25 LC/MS: RT = 2,28 min (270nm), m/z = 442 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,97-7,16 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Ejemplo 17: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.



30

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 5.

Paso 1: Preparación de éster dietílico del ácido (E)-4-[1-amino-et-(Z)-ilideno]-pent-2-enodioico (5a).

35 Se añadió propiolato de etilo (39,2 g, 41 ml, 400 milimoles) a 3-aminocrotonato de etilo (51,75 g, 400 milimoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 90 minutos para dar un aceite rojo oscuro. La mezcla se dejó enfriar, para dar el producto como un sólido de color anaranjado oscuro, 87,0 g (96%).

Paso 2: Preparación de éster etílico del ácido 2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5b)

40 Una solución de compuesto intermedio (5a), éster dietílico del ácido (E)-4-[1-amino-et-(Z)-ilideno]-pent-2-enodioico (51 g, 225 milimoles) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se calentó a 175°C durante 24 horas para dar una solución de color pardo oscuro. La solución resultante se dejó enfriar y se formó lentamente un precipitado de color pardo claro. El precipitado se separó por filtración y los sólidos se lavaron con diclorometano (75 ml) y hexano (100 ml) para dar un polvo amarillo claro. Los sólidos se secaron a vacío (60°C) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo claro, 14,45 g, (36%).

Paso 3: Preparación de éster etílico del ácido 5-yodo-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5c).

5 Se añadió N-yodosuccinimida (40 g, 180 milimoles) a una suspensión de compuesto intermedio (5b), éster etílico del ácido 2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (18,1 g, 100 milimoles) en acetonitrilo (400 ml), en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 95°C durante 5 horas para dar una solución inicial de color anaranjado. Se formó lentamente un precipitado blanquecino. La suspensión resultante se dejó enfriar y se vertió en agua (1200 ml) para dar un precipitado blanquecino. El ... se separó por filtración y los sólidos se lavaron con agua (500 ml) para dar un polvo blanquecino. Los sólidos se secaron a vacío (60°C) para dar el producto como un polvo blanquecino, 28,3 g (92%).

10 Paso 4: Preparación de éster etílico del ácido 5-yodo-2-metil-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5d).

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 1 utilizando el compuesto intermedio (5c), éster etílico del ácido 5-yodo-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. Después del tratamiento usual, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano, para dar el producto como un aceite amarillo/verde, 30,5 g (76%).

15 Paso 5: Preparación de éster etílico del ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5e).

20 Se cargó un vial de microondas (20 ml) con compuesto intermedio (5d), éster etílico del ácido 5-yodo-2-metil-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (0,87 g, 1,99 milimoles), carbonato de potasio (0,825 g, 5,97 milimoles), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)indol-2-borónico (0,624 g, 2,39 milimoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,082 g, 5% molar), tetrahidrofurano (14 ml) y agua (2,3 ml). Los contenidos del vial se desgasificaron y se calentaron luego a 60°C durante una hora bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre salmuera (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-15% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla, 1,02 g, 97%.

25 Paso 6: Preparación de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5f).

30 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 3, utilizando compuesto intermedio (5e), éster etílico del ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. Después del tratamiento usual, se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo, 419 mg, 92%.

Paso 7: Preparación de (1-bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (5g).

35 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 16, Paso 4, con compuesto intermedio (5f), ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. Después del tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-33% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 110 mg, 84%.

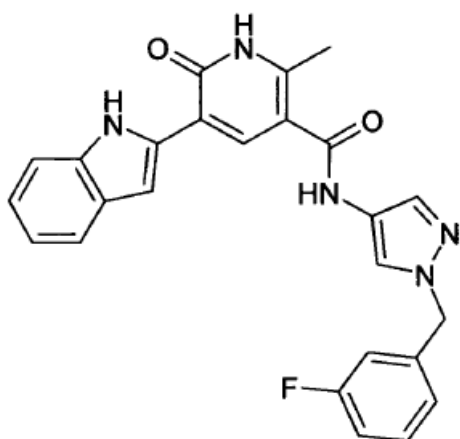
40 Paso 8: Preparación del Compuesto del Título: (1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con compuesto intermedio (5g), (1-bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. La purificación del producto bruto se realizó utilizando trituración con acetonitrilo. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo, 14 mg, 20%.

45 LC/MS: RT = 2,29 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,46 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,22-7,38 (m, 6H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Ejemplo 18: [1-(3-Fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

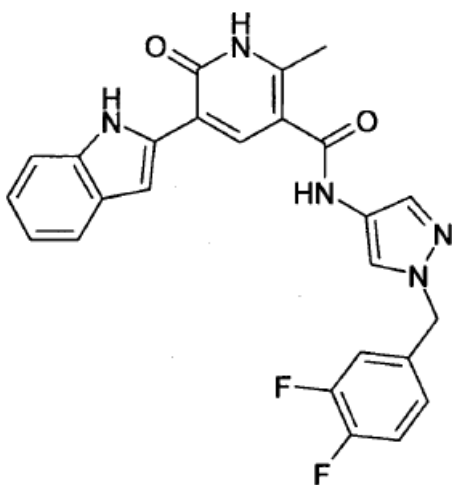


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 5, siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 17.

LC/MS: RT = 2,28 min (270nm), m/z = 442 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,97-7,16 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Ejemplo 19: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

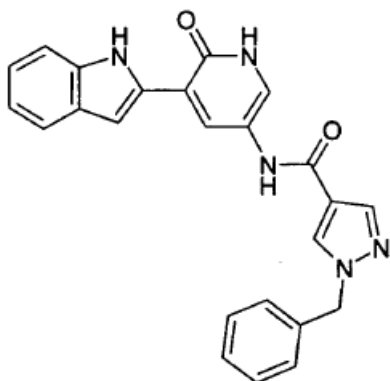


- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 5, siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 17.

LC/MS: RT = 2,32 min (270nm), m/z = 460 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,98-7,59 (m, 9H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

- 15 **Ejemplo 20: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6.

Paso 1: Preparación de 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (6a).

5 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 1 utilizando 2-hidroxi-3-yodo-5-nitro-piridina. Después del tratamiento usual, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo primeramente con hexano y luego con 20% acetato de etilo/hexano para proporcionar en primer lugar el compuesto no deseado sustituido con oxígeno y posteriormente el compuesto del título deseado un aceite amarillo, 4,36 g, 59%.

10 Paso 2: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6b).

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 17, Paso 5 utilizando el compuesto intermedio (6a), 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Después del tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-20% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un aceite, 0,523 g, 64%.

15 Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6c).

20 Se cargó un matraz de fondo redondo con el compuesto intermedio (6b), terc-butil-éster del ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,485 g, 1 milimol), tetrahidrofurano (5 ml) y acetato de paladio (11 mg, 5% molar). Se cerró herméticamente el matraz y se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba el matraz con nitrógeno, se añadió por medio de una jeringuilla una solución de fluoruro de potasio (116 mg, 2 milimoles) en agua (2 ml), que se había desgasificado concienzudamente. Se retiró la entrada de nitrógeno y se reemplazó con un balón de nitrógeno. Se añadió gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (0,44 ml) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se separó la capa orgánica, se filtró a través de un lecho de Celita y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido pardo, 0,308 g, 67%.

Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6d).

30 A una solución de (6c), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,3 g, 0,659 milimoles) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,111 g, 0,549 milimoles) y trietilamina (0,133 g, 0,184 ml, 1,32 milimoles). Se añadió finalmente hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,312 g, 0,823 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-35% acetato de etilo/hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido pardo claro, 0,246 g, 70%.

40 Paso 5: Preparación del Compuesto del Título: [5-(1H-indol-2-yl)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.

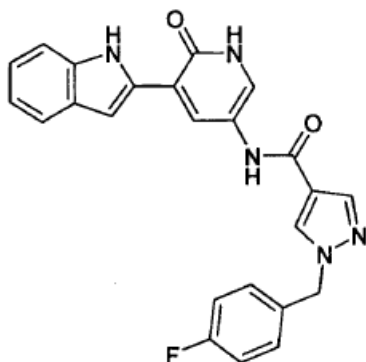
Se preparó el compuesto del título conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con compuesto intermedio (6d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

- 5 El producto bruto resultante se purificó por trituración con acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 64 mg, 42%.

LC/MS: RT = 2,16 min (270nm), m/z = 410 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,52 (t, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 21: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 20, pero utilizando el compuesto intermedio (6e) en el Paso 4.

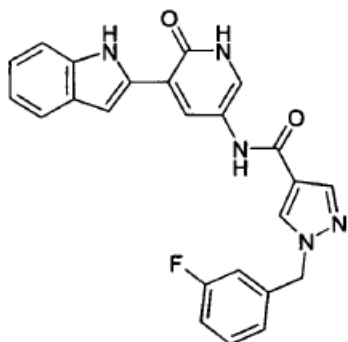
Preparación de ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (6e).

- 15 Se agitó éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7,14 milimoles) en acetona (15 ml) con carbonato de potasio (4,93 g, 35,7 milimoles) y se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (1,62 g, 0,746 ml, 8,56 milimoles). La reacción se calentó a 50°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción y las materias inorgánicas se separaron por filtración. La torta del filtro se lavó concienzudamente con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los lavados y el filtrado combinados se concentraron a vacío.
- 20 El residuo se calentó a reflujo en metanol (10 ml) que contenía hidróxido de potasio (0,8 g, 14,28 milimoles), durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se lavó con diclorometano. La capa acuosa se separó y se acidificó cuidadosamente utilizando una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con cantidades abundantes de agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título, 1,05 g, 67%.
- 25 El compuesto del título, Ejemplo 21, se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido de color verde, 80 mg, 51%.

LC/MS: RT = 1,14 min (270nm), m/z = 428 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

30 **Ejemplo 22: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

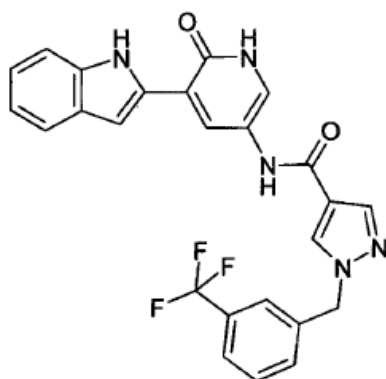


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 1,14 min (270nm), m/z = 428 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

- 5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 5H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Ejemplo 23: [5-(1H-indol-2-yl)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

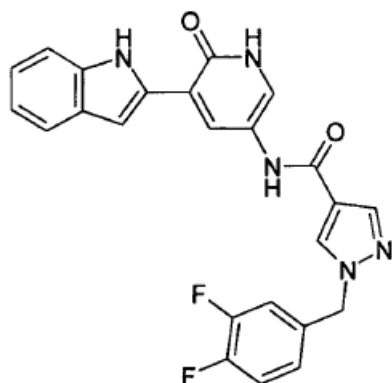


- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 1,21 min (270nm), m/z = 478 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,53 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,49-7,72 (m, 6H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

- 15 **Ejemplo 24: [5-(1H-indol-2-yl)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

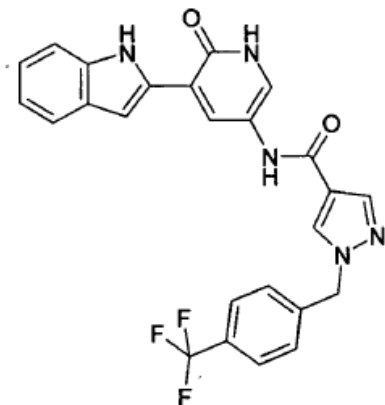


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 1,16 min (270nm), m/z = 446 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Ejemplo 25: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

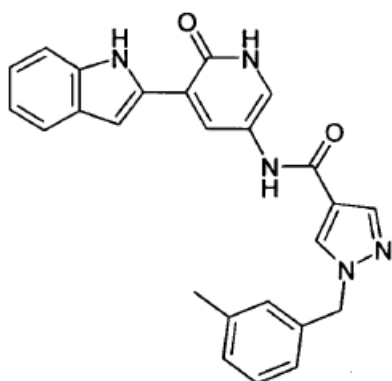


10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 1,21 min (270nm), m/z = 478 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,54 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,76 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 11,91 (br s, 1H), NH no observados.

15 **Ejemplo 26: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

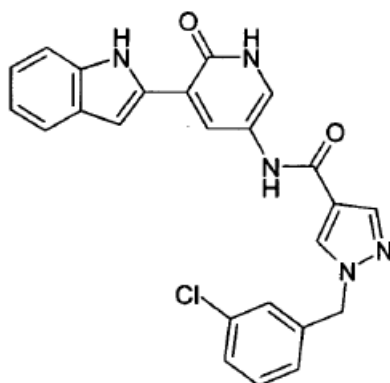


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 2,29 min (270nm), m/z = 424 [M+H], Total run time 3,75 min (pos corto).

20 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,04-7,17 (m, 5H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Ejemplo 27: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

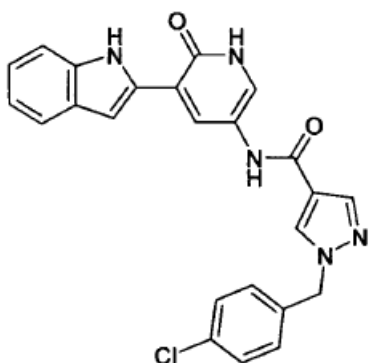


Se preparó el compuesto del título por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 2,31 min (270nm), m/z = 444, 446 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,43 (s, 2H), 6,95-7,11 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,34-7,57 (m, 5H), 7,81 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Ejemplo 28: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

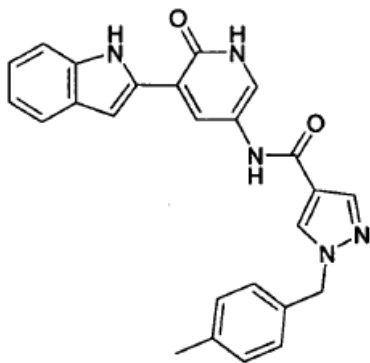


- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 2,31 min (270nm), m/z = 444, 446 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

- 15 **Ejemplo 29: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

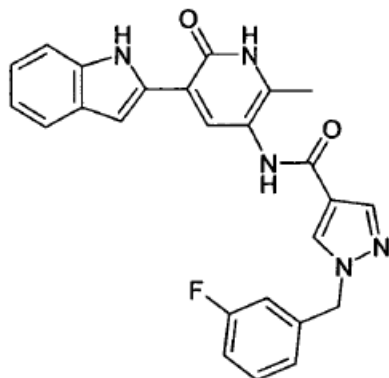


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

LC/MS: RT = 2,28 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,94-7,11 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (brs, 1H), 12,01 (brs, 1H).

5 **Ejemplo 30: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 7.

Paso 1: Preparación de 3-yodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (7a).

10 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica utilizada en el Ejemplo 17, Paso 3, utilizando 2-hidroxi-6-metil-5-nitropiridina. El tratamiento usual proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro, 4,95 g, 81%.

Paso 2: Preparación de 3-yodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (7b).

15 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica utilizada en el Ejemplo 1, Paso 1, utilizando el compuesto intermedio (7a), 3-yodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona. Después del tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo primeramente con hexano y luego con 10% acetato de etilo/hexano para proporcionar en primer lugar el compuesto no deseado sustituido con oxígeno y luego el compuesto del título deseado como un aceite amarillo, 3,6 g, 42%.

Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7c).

20 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 17, Paso 5, con compuesto intermedio (7b), 3-yodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Después del tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-10% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema, 3,46 g, 72%.

25 Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7d).

30 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 20, Paso 3, con compuesto intermedio (7c), terc-butil-éster del ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico. Después de tratamiento usual, el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-65% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla, 2,27 g, 83%.

Paso 5: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7e).

35 El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 20, Paso 4, con compuesto intermedio (7d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico, y ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico, que se sintetizó conforme al protocolo descrito para el compuesto intermedio (6e) del Ejemplo 21. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo, 80 mg, 70%.

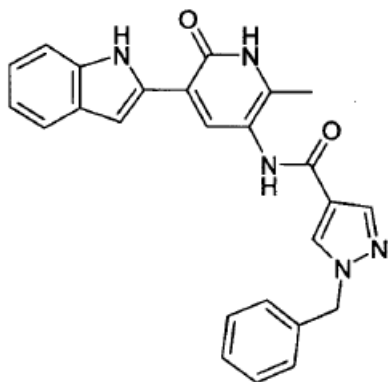
40 Paso 6: Preparación del Compuesto del Título: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 1, Paso 5, con compuesto intermedio (7e), terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido verde claro, 8 mg, 15%.

5 LC/MS: RT = 1,93 min (270nm), m/z = 442 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,18 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,04-7,1 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 4H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 12,18 (br s, 1H).

Ejemplo 31: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.



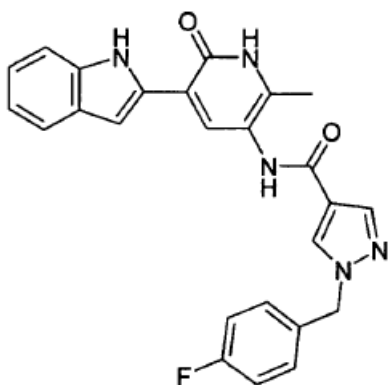
10

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 7, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 30.

LC/MS: RT = 2,15 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,14 (br s, 1H).

Ejemplo 32: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



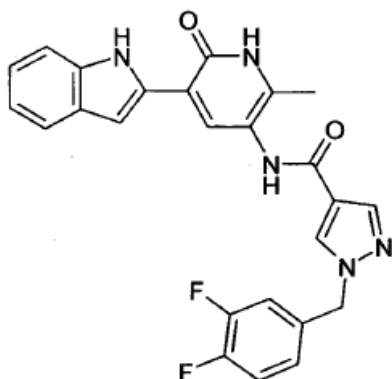
20

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 7, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 30.

LC/MS: RT = 2,18 min (270nm), m/z = 442 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19-7,39 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,14 (br s, 1H).

25 **Ejemplo 33: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

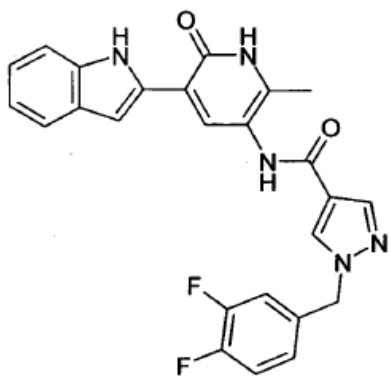


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 7, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 30.

LC/MS: RT = 2,21 min (270nm), m/z = 460 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H).

Ejemplo 34: (1-Ciclohexilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.

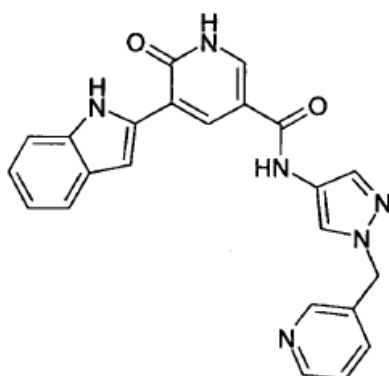


- 10 El compuesto del título se preparó conforme a la ruta general reseñada en el Esquema 1.

LC/MS: RT = 2,20 min (270nm), m/z = 416 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,92-1,02 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 3H), 1,53 (d, 2H), 1,6-1,72 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,49 (br s, 1H).

- 15 **Ejemplo 35: (1-Piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico.**



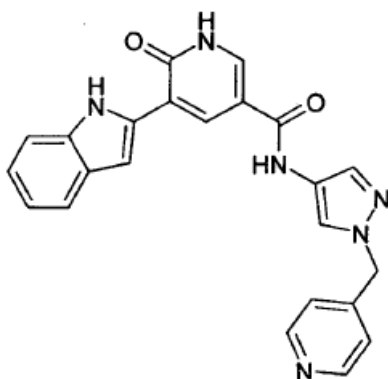
El compuesto del título se preparó conforme a la ruta general reseñada en el Esquema 1.

LC/MS: RT = 1,83 min (270nm), m/z = 409 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto pos/neg).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,10 (td, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,65 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,50 (br s, 1H).

5

Ejemplo 36: (1-Piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico

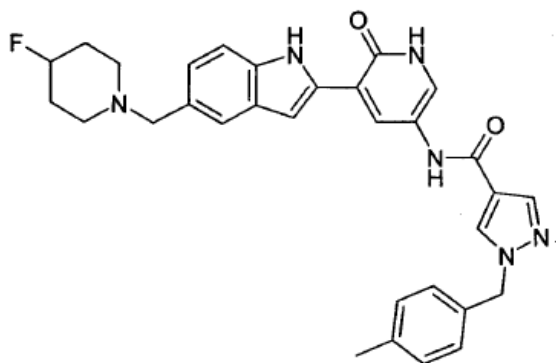


El compuesto del título se preparó conforme a la ruta general reseñada en el Esquema 1.

10 LC/MS: RT = 1,78 min (270nm), m/z = 411 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto 1 neg),

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H), 12,45 (br s, 1H).

Ejemplo 37: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



15

El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 8.

Paso 1: Preparación de (1H-indol-5-il)-metanol (8a).

A una solución agitada mecánicamente de ácido indol-5-carboxílico (26,3 g, 163 milimoles) en tetrahydrofurano (600 ml), se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1,0 M en tetrahydrofurano (200 ml, 200 milimoles) gota a gota a la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio 2,0 M en tetrahydrofurano (22 ml, 44 milimoles) a la temperaturita ambiente, y la mezcla de reacción se calentó luego cuidadosamente a reflujo y se mantuvo en dichas condiciones durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió luego agua (13 ml) gota a gota, seguido por una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (13 ml), y agua (20 ml). La suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró a través de un lecho de Celita y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y las materias orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío, para dar un aceite rojo oscuro. El producto bruto resultante se suspendió en hexano (200 ml), y se añadió acetato de etilo (10 ml). Esta mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas, y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo claro, 22,25 g, 93%.

20

25

30 Paso 2: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8b).

A una solución agitada mecánicamente de (1H-indol-5-il)-metanol, (8a), (22,2 g, 151 milimoles) en diclorometano (300 ml) a la temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropil-etilamina (39,0 g, 52,6 ml, 302 milimoles) seguida por una solución de cloruro de terc-butildimetilsililo (25 g, 166 milimoles) en diclorometano (400 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 milimoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (600 ml) y con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, para dar un aceite rojo.

Este aceite rojo se disolvió en diclorometano (350 ml) y se añadió a ello dicarbonato de di-terc-butilo (36,2 g, 166 milimoles) gota a gota a la temperatura ambiente como una solución en diclorometano (50 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 milimoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (200 ml) y con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, para dar un aceite pardo claro. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash en SiO₂, eluyendo primeramente con hexano y luego con 10% acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido blanco, 52,22 g, 96%.

Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-Oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclohexa-3-dienil]-indol-1-carboxílico (8c).

A una solución de diisopropilamina (2,1 g, 2,89 ml, 20,8 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió solución 2,5 M de butil-litio en hexanos (7,71 ml, 19,3 milimoles) gota a gota a -78°C. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 0°C, a cuya temperatura se agitó durante 30 minutos para formar la solución de diisopropil-amiduro de litio.

Se agitó terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8b) (5,89 g, 16,3 milimoles) en tetrahidrofurano (80 ml) y se añadió borato de triisopropilo (4,18 g, 5,13 ml, 22,2 milimoles), y la mezcla de reacción se enfrió a -5°C. Se añadió a esto gota a gota la solución de diisopropil-amiduro de litio descrita previamente, manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C. Después de la adición, se agitó la reacción a -5°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzara luego la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar terc-butil-éster del ácido indol-2-borónico-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico bruto, que se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadieron agua (20 ml), carbonato de potasio (6,17 g, 44,6 milimoles), 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona, compuesto intermedio (6a) (5,87 g, 14,8 milimoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,605 g, 5% molar). La suspensión de color rojo se desgasificó durante 10 minutos y se calentó luego a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a través de un taco de Celita y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-15% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 8,44 g, 90%.

Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8d).

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 20, Paso 3, con el compuesto intermedio (8c), terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-Oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclohexa-3-dienil]-indol-1-carboxílico (11,58 g, 18,4 milimoles).

El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo oscuro, 10,21 g, 93%.

Paso 5: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8e).

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 20, Paso 4, con el compuesto intermedio (8d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (1,0 g, 1,67 milimoles) y ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,43 g, 1,99 milimoles) que se había sintetizado conforme al protocolo descrito para el compuesto intermedio (6e) del Ejemplo 21. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color rosado, 0,721 g, 54%.

Paso 6: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-formil-2-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8f).

El compuesto intermedio 8(e), terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,72 g, 0,9

milimoles) se agitó en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,9 ml, 0,9 milimoles) a 0°C, y a continuación se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, llegado lo cual se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (30 ml), solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (30 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar una espuma de color verde.

Esta espuma verde se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,17 g, 13,5 milimoles). La reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora y, después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celita. La torta del filtro se lavó a fondo con tetrahidrofurano (20 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color canela, 0,454 g, 74%.

Paso 7: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8g).

A una solución de compuesto intermedio (8f), terc-butil-éster del ácido 5-formil-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,22 milimoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron hidrócloruro de 4-fluoropiperidina (61 mg, 0,44 milimoles), triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 milimoles) y ácido acético (una gota). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó luego con acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-acetato de etilo (gradiente) y se sometió luego a intercambio iónico utilizando una columna SCX-2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 96 mg, 57%.

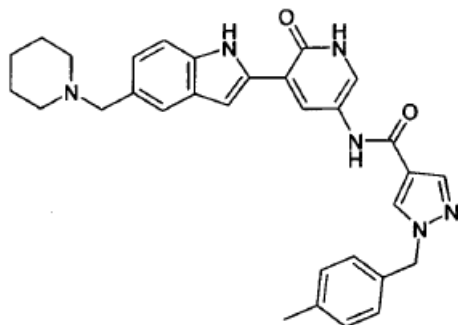
Paso 8: Preparación del Compuesto del Título: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se cargó un vial de microondas de 2-5 ml con compuesto intermedio (8 g), terc-butil-éster del ácido 5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (96 mg, 0,125 milimoles), tetrahidrofurano (3 ml), 1,2-diaminoetano (38 mg, 42 µl, 0,63 milimoles) y finalmente solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,63 ml, 0,63 milimoles). El vial se calentó bajo irradiación microondas a 120°C durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (4 x 20 ml) y se salmuera (4 x 20 ml). Las materias orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El sólido amarillo resultante se purificó por trituración utilizando acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 42 mg, 63%.

LC/MS: RT = 1,51 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,66-1,88 (m, 4H), 2,26-2,32 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,59-4,75 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

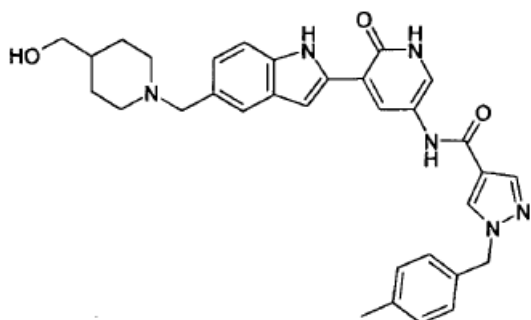
Ejemplo 38: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37. El compuesto se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 70 mg, 66%.

LC/MS: RT = 1,51 min (270nm), m/z = 521 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (ds DMSO): δ 1,37-1,48 (m, 6H), 2,29-2,33 (m, 7H), 3,45 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,40-7,44 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

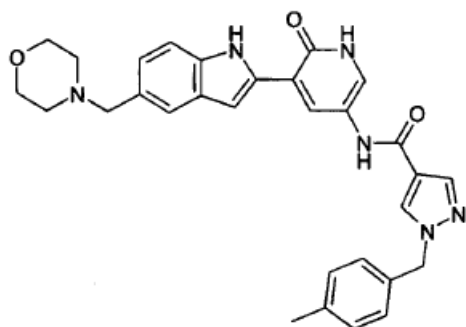
Ejemplo 39: {5-[5-(4-Hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-1-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con diclorometano-40% metanol/diclorometano (gradiente) seguido por trituración con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 9 mg, 13%.

LC/MS: RT = 1,44 min (270nm), m/z = 551 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

10 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,06-1,15 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,39-7,43 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), NH no observados.

Ejemplo 40: [5-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

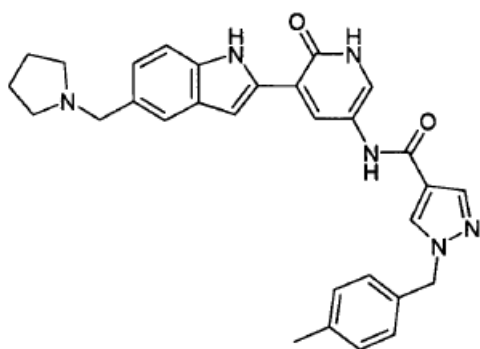
15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 39mg, 51%.

LC/MS: RT = 1,41 min (270nm), m/z = 523 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

20 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,43-7,46 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,97 (brs, 1H).

Ejemplo 41: [6-Oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



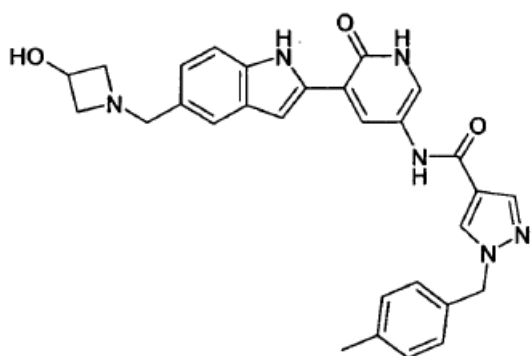
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 35mg, 56%.

5 LC/MS: RT = 1,47 min (270nm), m/z = 507 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 42: {5-[5-(3-Hidroxi-azetidín-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



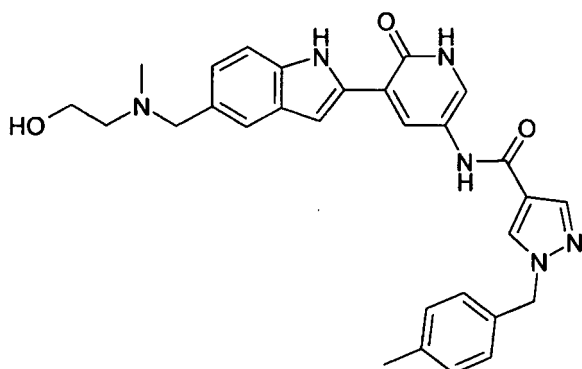
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 18mg, 40%.

15 LC/MS: RT = 1,42 min (270nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,38-7,42 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 43: [5-(5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



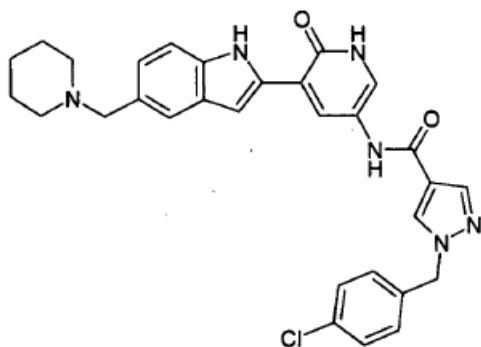
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 37mg, 50%.

5 LC/MS: RT = 1,42 min (270nm), m/z = 511 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 3,48-3,55 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 44: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



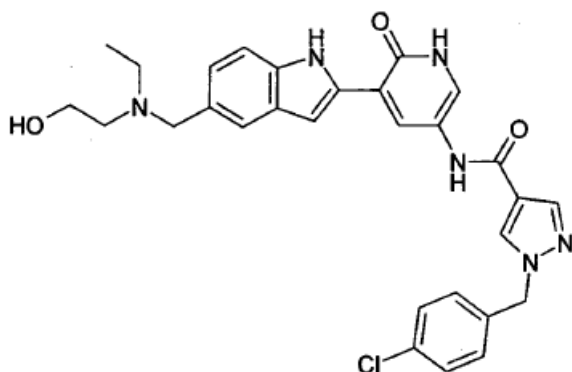
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

15 El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con solución diclorometano-12% metanol/diclorometano-12% metanol/2% amoniaco 7N en metanol/diclorometano (gradiente) y se aisló como un sólido amarillo, 2,1mg, 12%.

LC/MS: RT = 0,93 min (270nm), m/z = 541 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (pos super corto).

20 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,24-1,26 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,48-1,49 (m, 4H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,41-7,42 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (1H, s), 11,51 (1H, s), NH no observados.

Ejemplo 45: [5-(5-([Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil)-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



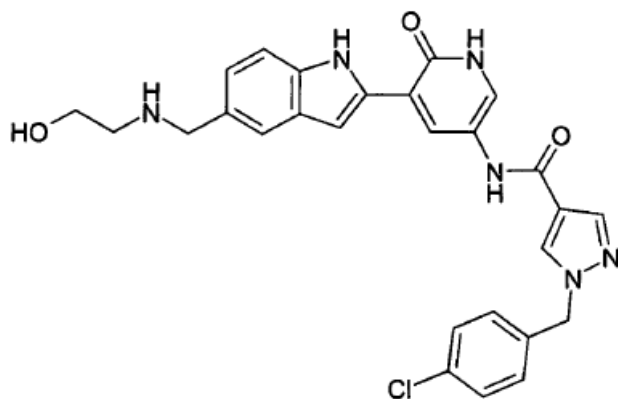
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo, 8mg, 20%.

LC/MS: RT = 0,91 min (270nm), m/z = 545 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (pos super corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,27 (t, 3H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), NH no observados.

- 10 **Ejemplo 46: (5-{5-[(2-Hidroxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



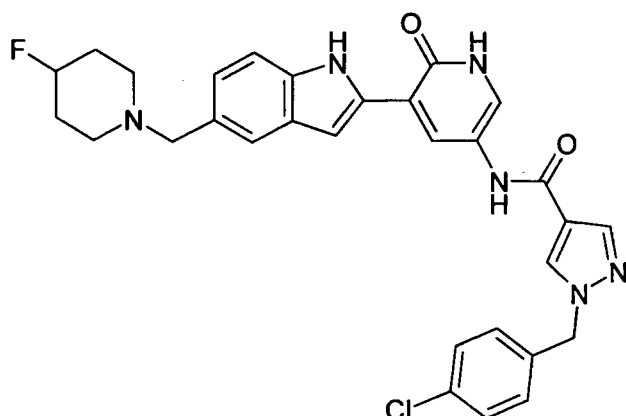
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

- 15 El producto bruto resultante se recogió en metanol (1 ml) y se cargó en una columna SCX 5g. La columna se lavó abundantemente con metanol y se eluyó luego con solución 7 N de amoníaco en metanol. El eluyente se concentró a vacío y el residuo se purificó ulteriormente por HPLC preparativa a pH 4 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 3 mg, 8%.

LC/MS: RT = 0,90 min (270nm), m/z = 456 [fragmento], Tiempo total de ejecución 1,9 min (pos super corto).

- 20 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,90-2,93 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), NHs no observados.

- Ejemplo 47: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



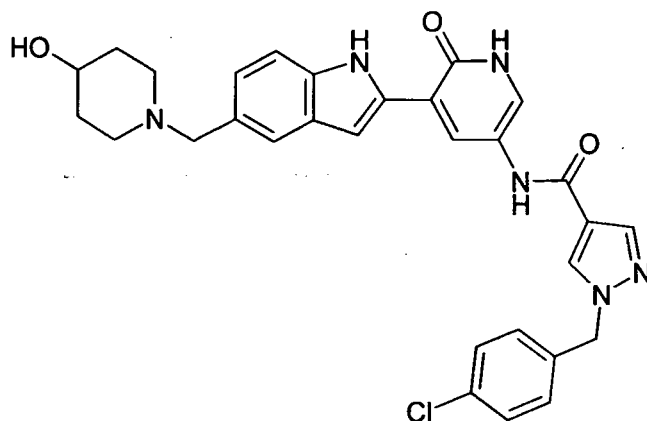
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

- 5 El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con solución diclorometano -10% metanol/diclorometano -10% metanol/1% amoniac 7N en metanol/diclorometano (gradiente) y se aisló como un sólido amarillo, 30mg, 65%.

LC/MS: RT = 1,73 min (270nm), m/z = 560, 561 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 10 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,23 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,29-2,33 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,61-4,73 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42-7,46 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Ejemplo 48: {5-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico).



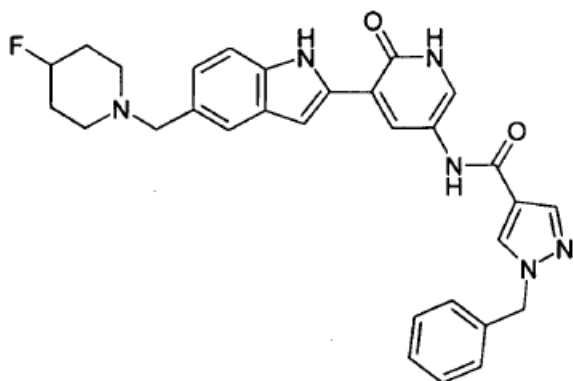
- 15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

El compuesto se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con solución diclorometano-10% metanol/diclorometano -10% metanol/1% amoniac 7N en metanol/diclorometano (gradiente) y luego por trituración con acetonitrilo. El compuesto deseado se aisló como un sólido amarillo, 8mg, 10%.

LC/MS: RT = 0,91 min (270nm), m/z = 557 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (pos super corto).

- 20 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,36-1,39 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), OH no observados.

Ejemplo 49: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.



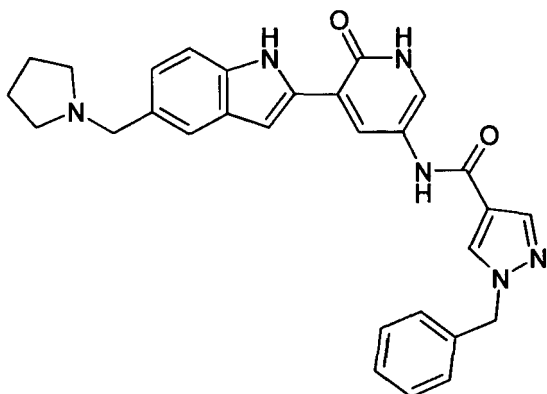
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

5 La purificación por trituración con acetonitrilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo, 51mg, 85%.

LC/MS: RT = 0.91 min (270nm), m/z = 525 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1.9 min (super pos. corto 1 neg super corto).

10 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,66 (dm, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,40 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Ejemplo 50: [6-Oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.



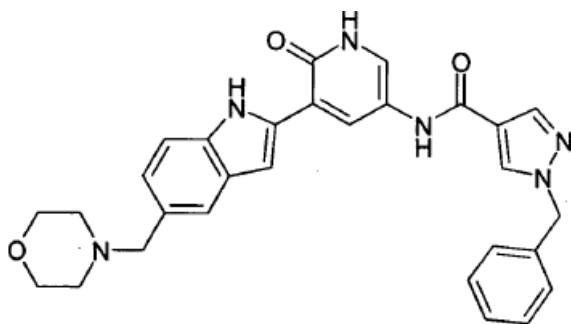
15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37.

La purificación por trituración con acetonitrilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo, 38mg, 46%.

LC/MS: RT = 0,90 min (270 nm), m/z = 493 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (pos 1 neg super corto),

20 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 1,68 (br s, 4H), 2,43 (br s, 4H), 3,61 (br s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,84 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H)

Ejemplo 51: [5-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37, con una ligera modificación del protocolo en el Paso 5.

5 Paso 5: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(3-butyl-dimethyl-silaniloximetil)-2-[5-([1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-1-indol-1-carboxílico (8e).

El compuesto intermedio (8d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butyl-dimethyl-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (600 mg, 1 milimol) se agitó en diclorometano (50 ml) a la temperatura ambiente con trietilamina (202 mg, 0,278 ml, 2 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió luego gota a gota una solución de cloruro de 1-bencil-1H-pirazol-4-carbonilo (265 mg, 1,2 milimoles), que se había preparado conforme al protocolo siguiente, en diclorometano (10 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y luego se lavó la mezcla de reacción con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml), con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ eluyendo con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto deseado como una espuma de color verde claro, 750 mg, 96%.

Preparación del cloruro de 1-bencil-1H-pirazol-4-carbonilo utilizado en el Paso 5 anterior.

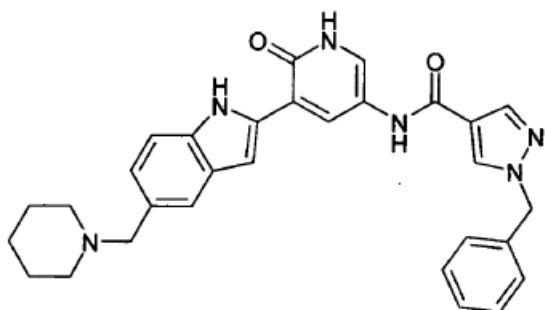
Se agitó ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,6 g, 7,92 milimoles) como una suspensión en tolueno (20 ml) a la temperatura ambiente y se añadió cloruro de tionilo (1,88 g, 1,15 ml, 15,8 milimoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo y se continuó el calentamiento durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró a vacío. Se añadió tolueno al residuo y se concentró a vacío. Se repitió esto tres veces más con tolueno y dos veces con isohexano. El aceite bruto obtenido se utilizó sin purificación ulterior, 1,65 g, 95%.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo, 25 mg, 36%.

LC/MS: RT = 1,64 min (270nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

25 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,29-2,39 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,19(d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Ejemplo 52: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.



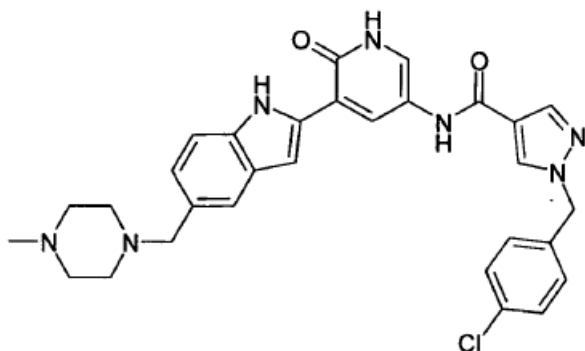
30 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 0,467 g, 42%.

LC/MS: RT = 1,44 min (270nm), m/z = 507 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 53: (5-[5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



5

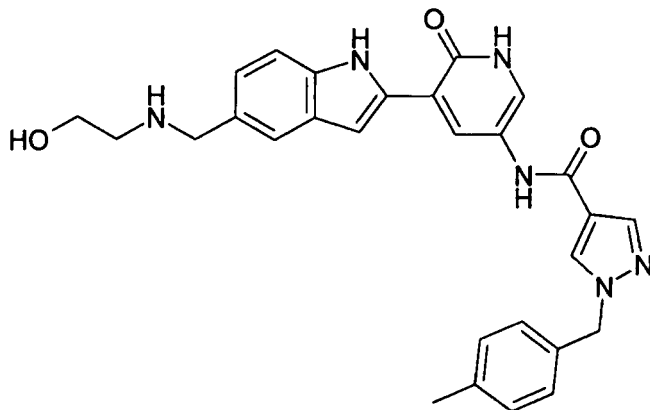
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH9 y se aisló como un sólido amarillo, 3mg, 4%.

LC/MS: RT = 1,64 min (270nm), m/z = 556 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

10 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,0-7,48 (m, 8H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

Ejemplo 54: (5-[5-[(2-Hidroxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



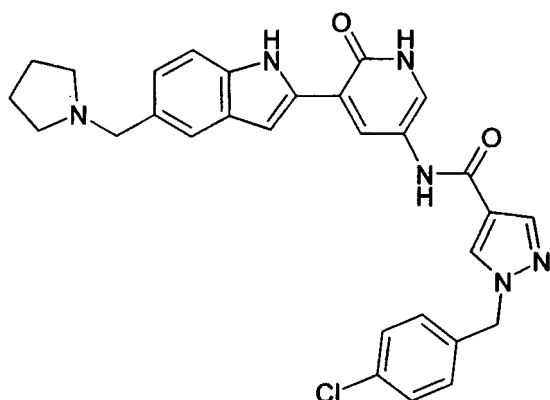
15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituration con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 5mg, 9%.

LC/MS: RT = 1,41 min (270nm), m/z = 497 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

20 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Ejemplo 55: [6-Oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



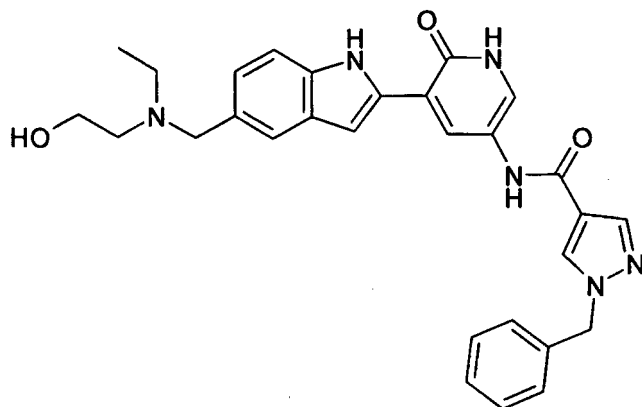
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 33mg, 49%.

- 5 LC/MS: RT = 0,96min (270nm), m/z = 527 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,62), 2,40-2,48 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,96-7,46 (m, 8H), 7,80-7,84 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,90-12,00 (br s, 1H).

Ejemplo 56: [5-(5-([Etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-metil]-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



10

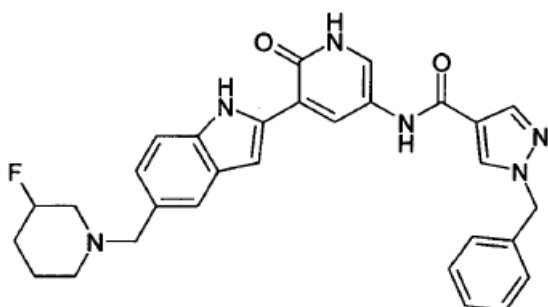
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 17%.

LC/MS: RT = 0,88min (270nm), m/z = 511 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

- 15 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,97-1,01 (t, 3H), 3,41-3,47 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,24-4,27 (t, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99-7,44 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,90-11,98 (brs, 1H).

Ejemplo 57: {5-[5-(3-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



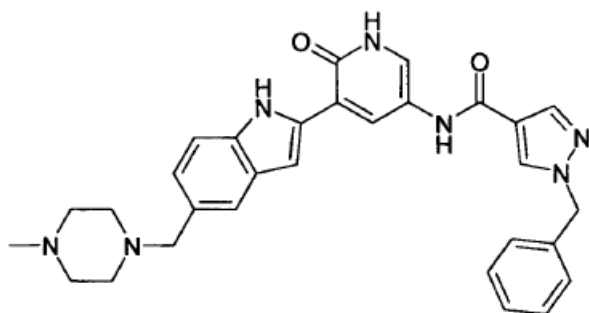
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 25mg, 33%.

LC/MS: RT = 0.91min (270nm), m/z = 525 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1.9 min (super pos. corto).

- 5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,40-1,60 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,49-3,59 (d, 2H), 4,51-4,69 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,46 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,85-11,95 (brs, 1H).

Ejemplo 58: {5-[5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



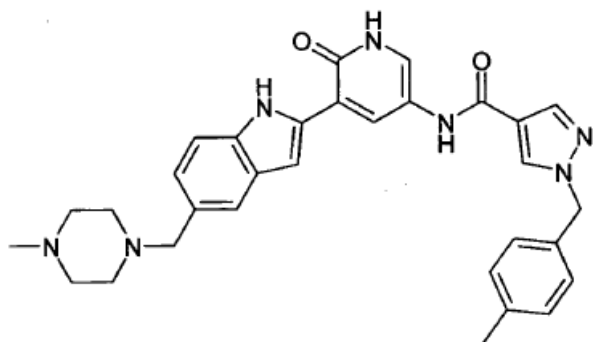
- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 34mg, 47%.

LC/MS: RT = 1,55 min (270nm), m/z = 522 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,44 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52(s, 1H), 11,94-11,96 (brs, 1H).

Ejemplo 59: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



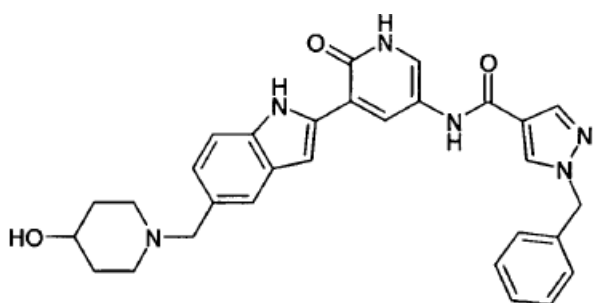
- 20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 63mg, 62%.

LC/MS: RT = 1.39 min (270nm), m/z = 536 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75 min (pos corto).

- 25 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,26-2,44 (m, 11H), 3,48 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H),

Ejemplo 60: {5-[5-(4-Hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



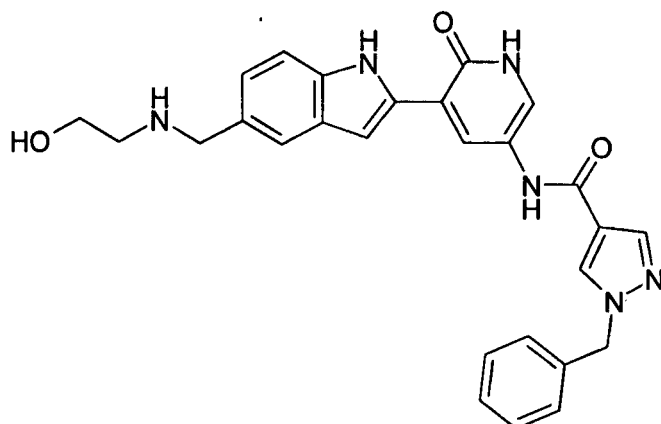
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 18mg, 35%.

5 LC/MS: RT = 1,59 min (270nm), m/z = 523 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,30-1,43 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,97-2,03 (t, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,49-4,50 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99-7,43 (m, 9H), 7,82-7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 61: (5-{5-[(2-Hidroxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



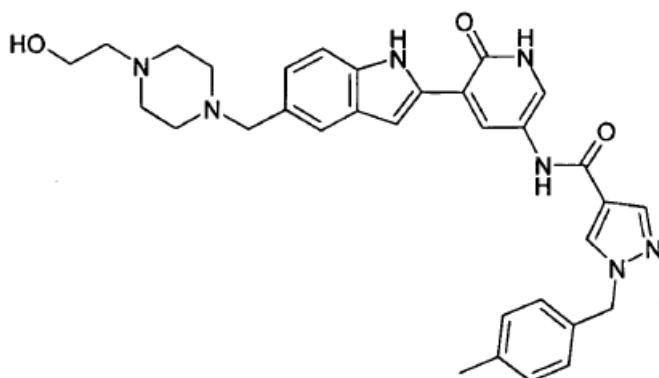
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 8mg, 15%.

15 LC/MS: RT = 1,58 min (270nm), m/z = 4[Fragmento], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,57-2,61 (t, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99-7,45 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78(s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Ejemplo 62: (5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



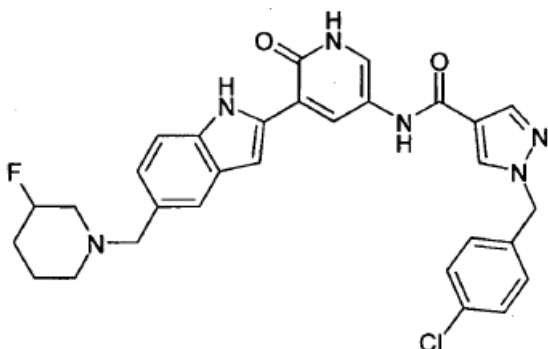
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 26mg, 23%.

5 LC/MS: RT = 1,38 min (270nm), m/z = 566 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,32-2,45 (m, 1OH), 3,44-3,48 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 63: {5-[5-(3-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



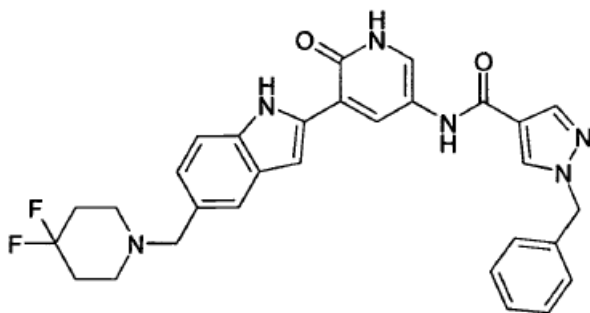
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9, y se aisló como un sólido amarillo 4mg, 6%.

15 LC/MS: RT = 0,95 min (270nm), m/z = 559 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,39-1,55 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,76-1,89 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,54-3,55 (d, 2H), 4,50-4,70 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,48 (m, 8H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17-8,18(d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,93-12,02 (brs, 1H).

20 **Ejemplo 64: {5-[5-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



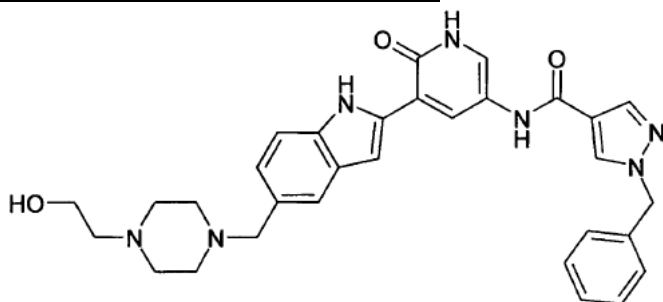
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 17mg, 48%.

5 LC/MS: RT = 0,94 min (270nm), m/z = 422 [otro], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,90-1,99 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,46 (m, 9H), 7,82-7,83 (d; 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,54(s,1H).

Ejemplo 65: (5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



10

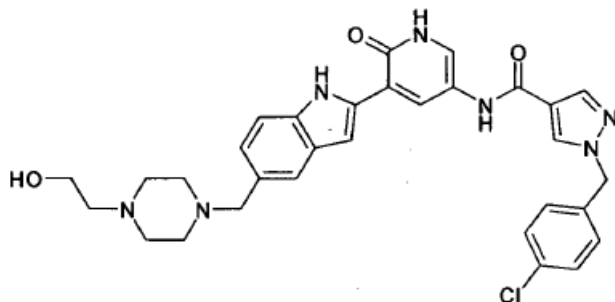
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4, y se aisló como un sólido amarillo, 4mg, 5%.

LC/MS: RT = 0,85 min (270nm), m/z = 552 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

15 ¹H NMR (d₄ MeOD): δ 2,74-3,13 (m, 10H), 3,70-3,73 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,05-7,58 (m, 9H), 7,90-7,91 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24-8,25 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 66: (5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



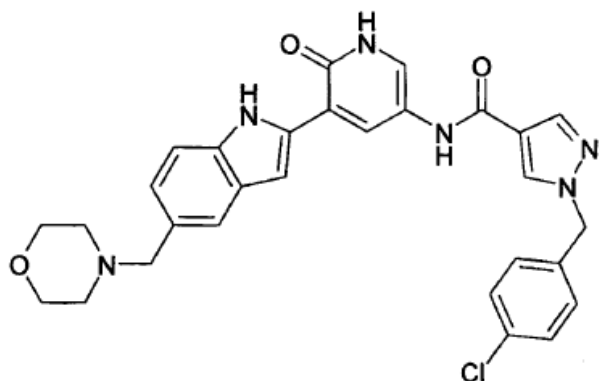
20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9, seguida por trituración con acetonitrilo y se aisló como un sólido amarillo, 0,5mg, 1%.

LC/MS: RT = 0,89 min (270nm), m/z = 586 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₄ MeOD): δ 2,48-2,71 (m, 8H), 3,62-3,68 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 7,02-7,51 (m, 8H), 7,93-7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21-8,22 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

5 **Ejemplo 67: [5-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



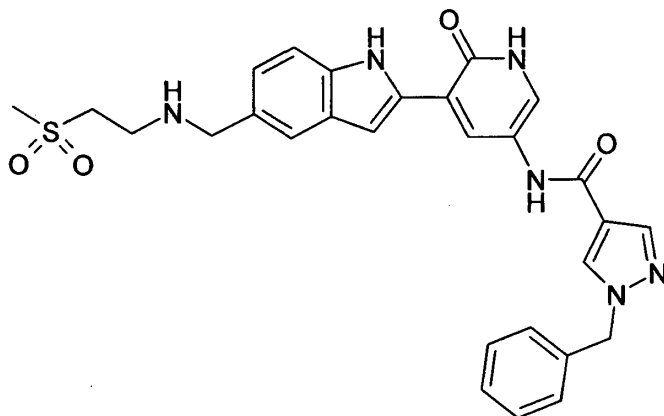
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9 y se aisló como un sólido amarillo, 6mg, 10%.

10 LC/MS: RT = 0,92 min (270nm), m/z = 456 [Fragmento], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,32-2,38 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 4H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,96-12,04 (br s, 1H).

15 **Ejemplo 68: (5-[5-(2-metanosulfonil-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



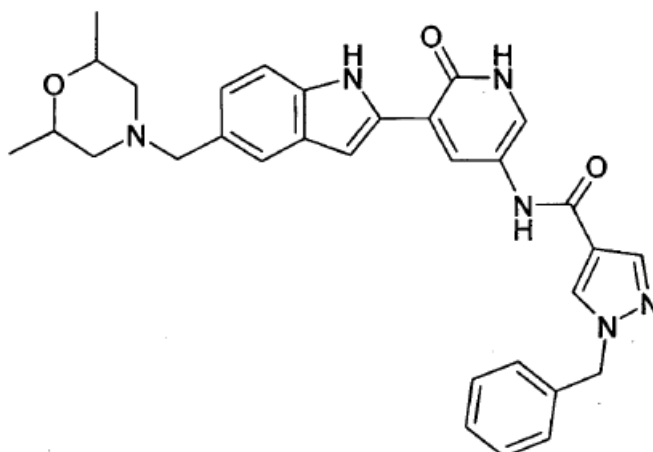
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9 y se aisló como un sólido amarillo, 3mg, 4%.

20 LC/MS: RT = 0,86 min (270nm), m/z = 422 [Fragmento], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 3,13 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 4H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,12-7,40 (m, 7H), 7,58-7,60 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26-8,27 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,04-12,11 (br s, 1H).

25 **Ejemplo 69: {5-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



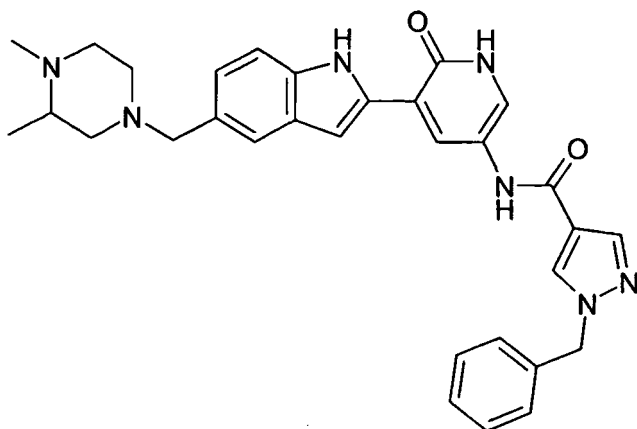
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 10%.

5 LC/MS: RT = 0,92 min (254nm), m/z = 537 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d4 MeOD): δ 1,10 (d, 6H), 1,76, (t, 2H), 2,79 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)

Ejemplo 70: (5-[5-(3,4-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



10

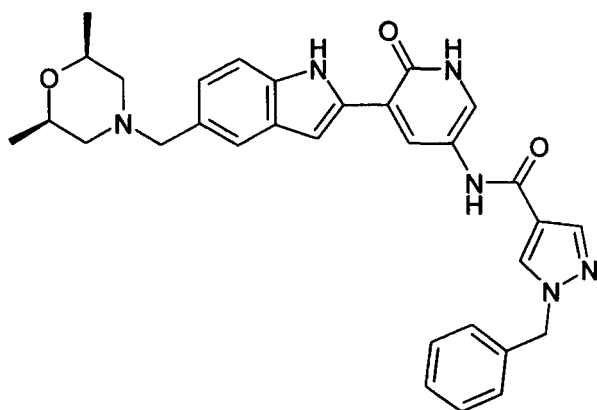
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 17mg, 23%.

LC/MS: RT = 0,87 min (254nm), m/z = 536 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

15 ^1H NMR (d4 MeOD): δ 1,03 (d, 3H), 1,91 (t, 1H), 2,15-2,26 (br m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 8,04-8,1 (dd, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,48 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 71: (5-[5-(cis-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



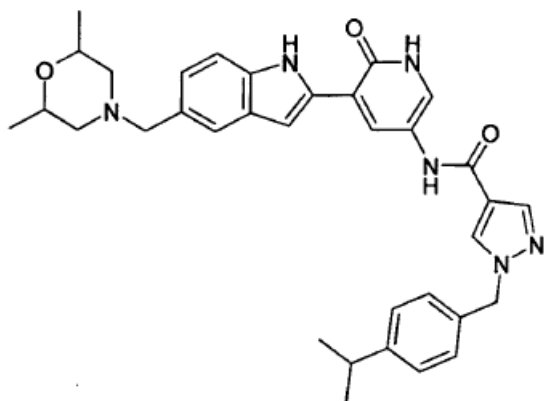
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 84mg, 62%.

5 LC/MS: RT = 1,56 min (270nm), m/z = 537 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (ds DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 72: {5-[5-(2,6-Dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-isopropilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51

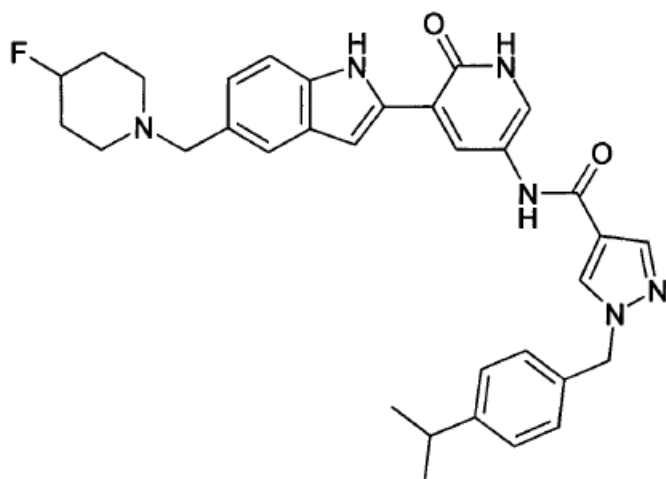
El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con diclorometano/metanol (19:1)

15 para dar una goma de color pardo claro por trituración con dietil-éter y se aisló como un polvo amarillo, 30mg, 23%.

LC/MS: RT=1,76min (270nm), m/z = 579 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,10 (br s, 6H), 1,25 (d, 6H), 1,70 (br s, 2H), 2,80 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (br m, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H), 7,90 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (brs, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 73: {5-[5-(4-Fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-isopropilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51

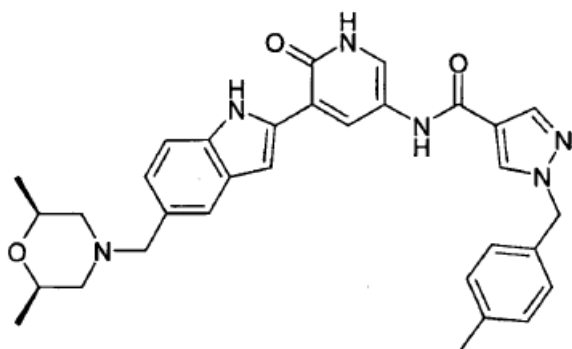
El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con diclorometano/metanol (19:1)

- 5 para dar una goma de color pardo claro por trituración con dietil-éter y se aisló como un polvo amarillo, 35mg, 23%.

LC/MS: RT=1.65 min (270nm), m/z = 567 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (br m, 2H), 1,90 (br m, 2H), 2,35 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

- 10 **Ejemplo 74: {5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



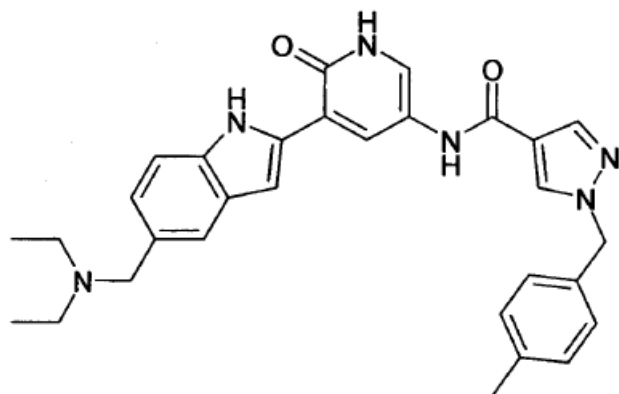
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

- 15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 34mg, 42%.

LC/MS: RT = 0,98 min (270nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (dd, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,2 (s, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

- 20 **Ejemplo 75: [5-(5-Dietilaminometil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



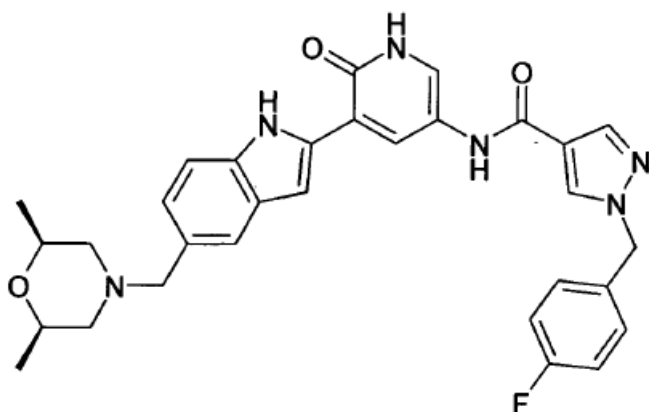
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 36mg, 48%.

5 LC/MS: RT = 0,95 min (270nm), m/z = 509 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (q, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (q, 4H), 3,55 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 76: {5-[5-(*cis*-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



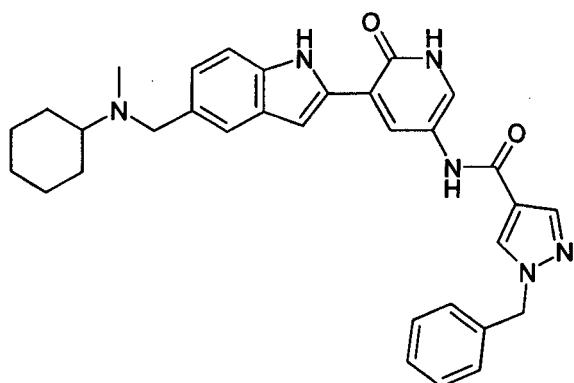
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 6%.

15 LC/MS: RT = 1,57 min (270nm), m/z = 555 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,60 (t, 2H), 2,7 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Ejemplo 77: (5-{5-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



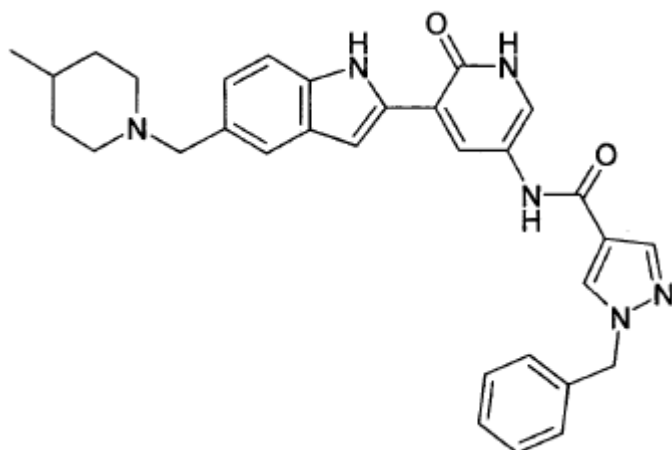
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 26mg, 44%.

5 LC/MS: RT = 1,65 min (270nm), m/z = 535 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,05-1,33 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 78: {5-[5-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



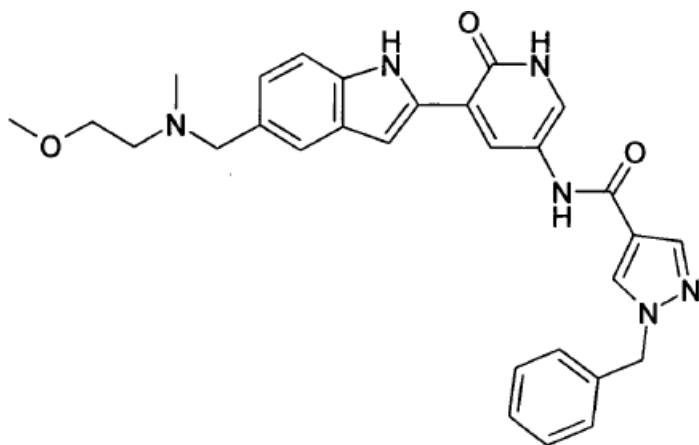
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 34mg, 62%.

15 LC/MS: RT = 1,61 min (270nm), m/z = 521 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,87 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 79: [5-(5-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



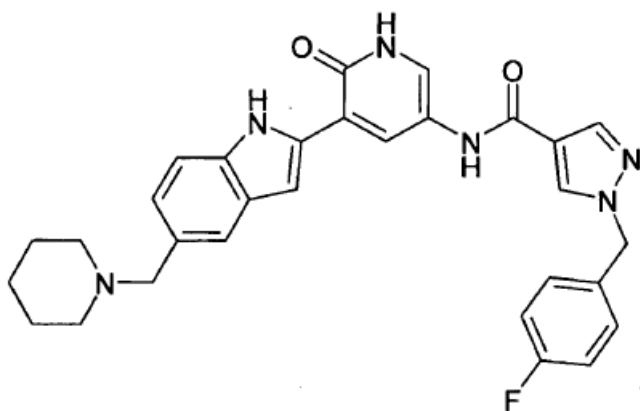
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20mg, 31%.

5 LC/MS: RT = 1,52 min (270nm), m/z = 511 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (ds DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 80: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



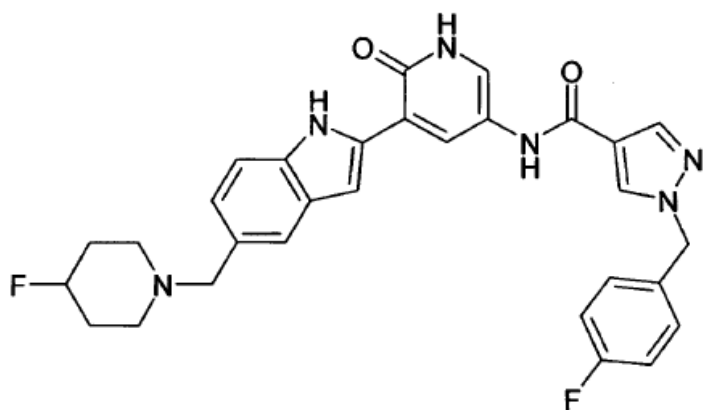
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo seguida por HPLC preparativa a pH 4 y se aisló como un sólido amarillo, 3mg, 5%.

LC/MS: RT = 0,93 min (270nm), m/z = 525 (M+H). Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,4 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 2,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,02 (br, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

20 **Ejemplo 81: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



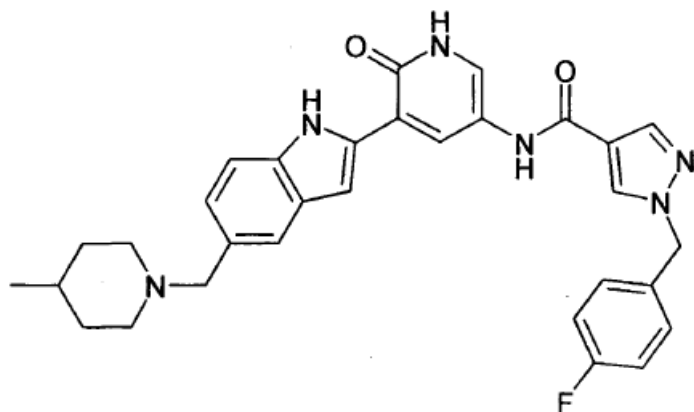
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20 mg, 37%.

5 LC/MS: RT = 1,58 min (270nm), m/z = 543 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,65 (br d, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (br s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 82: [5-[5-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



10

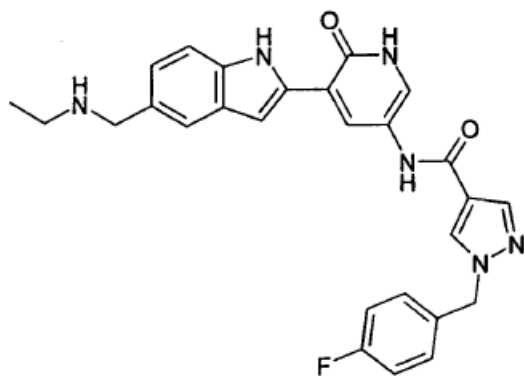
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 49mg, 48%.

LC/MS: RT = 1.63 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75 min (pos corto).

15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,90 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,90 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 83: [5-[5-Etilaminometil-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



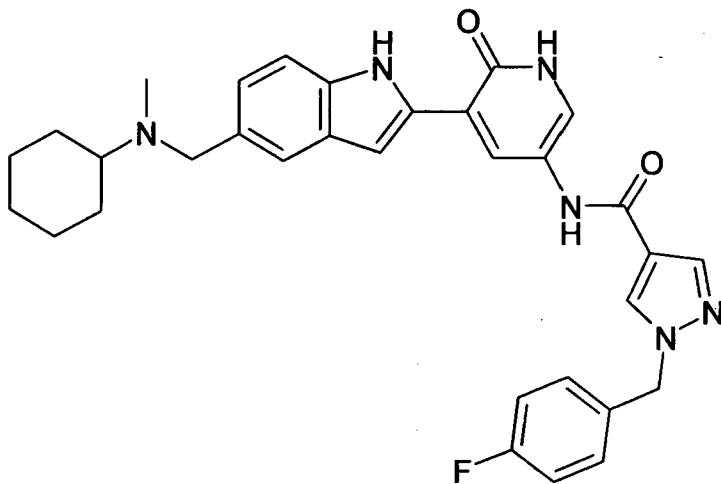
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo seguida por HPLC preparativa a pH 4, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 16mg, 18%.

LC/MS: RT = 0,92 min (270nm), m/z = 440 [Fragmento], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H) 9,85 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

- 10 **Ejemplo 84: (5-{5-(Ciclohexil-metil-amino)-metil}-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



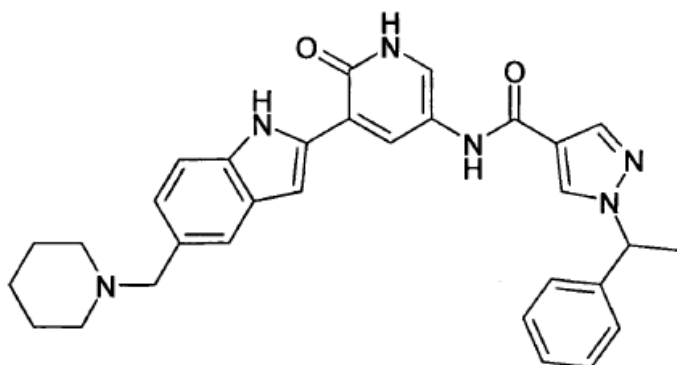
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

- 15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo seguida por HPLC preparativa a pH 9, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, 12mg, 15%.

LC/MS: RT = 1,68 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 20 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,0-1,2 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,6 (d, 1H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,62, (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,04-7,08 (dd, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

Ejemplo 85: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico



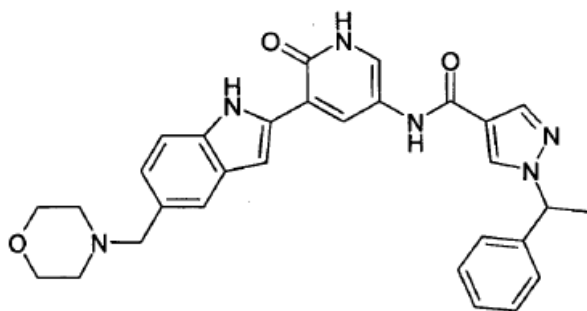
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 37mg, 54%.

5 LC/MS: RT = 0,95 min (270nm), m/z = 521 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,32-1,42 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 4H), 1,83-1,84 (d, 3H), 2,25-2,36 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,67-5,72 (q, 1H), 7,01-7,44 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,92-12,03 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 86: [5-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



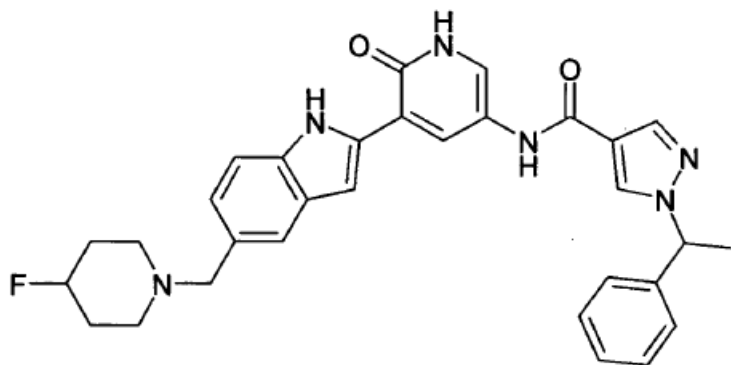
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 15mg, 23%.

15 LC/MS: RT = 0.89 min (270nm), m/z = 523 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1.9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,83-1,85 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 5,67-5,74 (q, 1H), 6,99-7,46 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,90-12,05 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 87: [5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



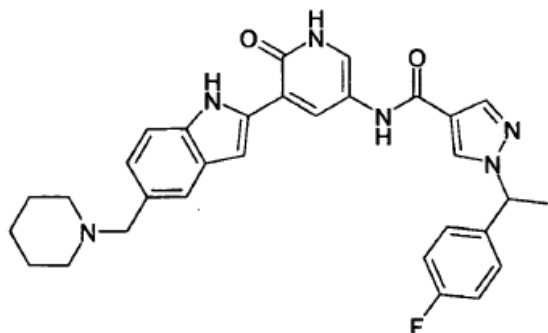
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 16mg, 46%.

5 LC/MS: RT = 0,93 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,66-1,76 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,70 (d, 1H), 5,67-5,72 (q, 1H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,26-7,45 (m, 7H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,95-12,00 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 88: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1-H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico**



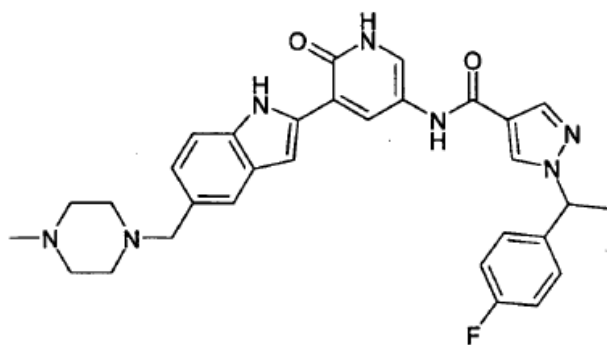
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 3mg, 9%.

15 LC/MS: RT = 0,95 min (254nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,36-1,40 (br s, 2H), 1,43-1,50 (br m, 4H), 1,82 (d, 3H), 2,26-2,32 (br m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 89: [5-[5-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-di hidro-piridin-3-il] amida del ácido 1-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico**



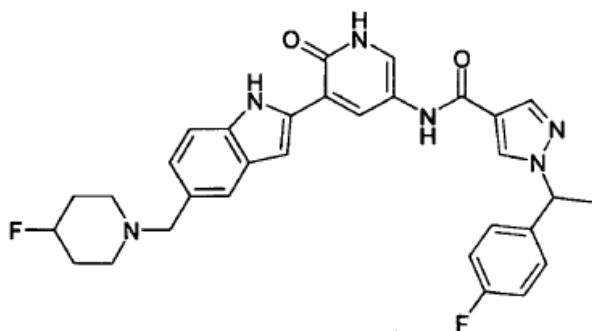
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 9mg, 30%.

5 LC/MS: RT = 0,89 min (254nm), m/z = 554 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,80 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2-2,4 (br m, 8H), 3,42 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,4-7,48 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 90: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-[1-(fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico**



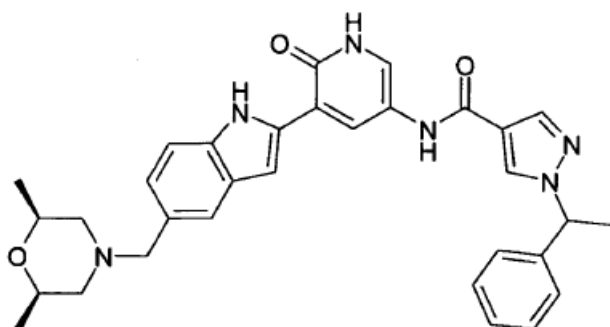
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 14%.

15 LC/MS: RT = 0,95 min (254nm), m/z = 557 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,60-1,73 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 2H oscurecido por el pico d_6 DMSO), 3,50 (s, 2H), 4,56-4,76 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,4-7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 91: {5-[5-(cis-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



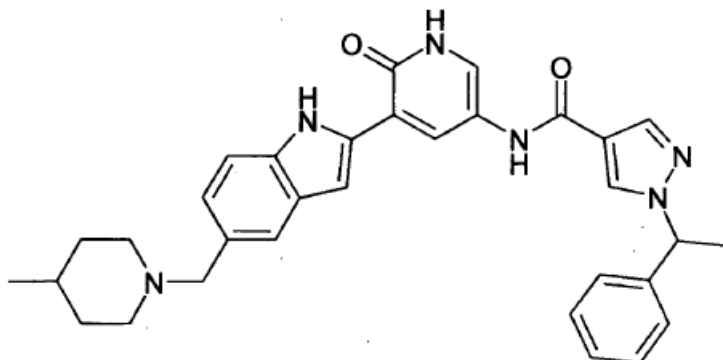
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 34mg, 31%.

LC/MS: RT = 1,61 min (270nm), m/z = 550 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 5 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,7 (q, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20-7,42 (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Ejemplo 92: {5-[5-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

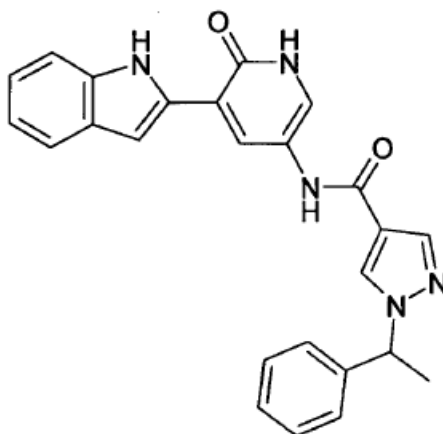


- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 57mg, 49%.

LC/MS: RT = 1,66 min (270nm), m/z = 535 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 15 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 93: 5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxílico



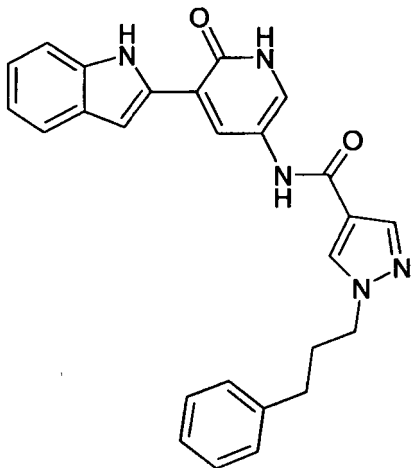
- 20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 20, excepto que el ácido carboxílico relevante, ácido 1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxílico, se convirtió en cloruro de 1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carbonilo y se acopló luego a la amina utilizando la misma técnica experimental descrita para el Ejemplo 51.

- 25 El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 con acetato de etilo y se aisló como un sólido amarillo, 57 mg, 49%.

LC/MS: RT=2.03 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75min (pos corto).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 1,85 (d, 3H), 5,70 (q, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 94: [5-(1H-indol-2-il)-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carboxílico



5

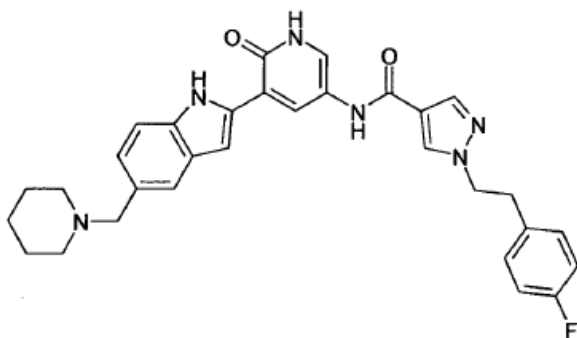
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 20, excepto que el ácido carboxílico relevante, ácido 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carboxílico, se convirtió en cloruro de 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carbonilo, y se acopló luego a la amina utilizando la misma técnica experimental descrita para el Ejemplo 51.

10 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 30mg, 48%.

LC/MS: RT = 2,22 min (270nm), m/z = 436 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto/neg),

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 2,12 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 2H) 7,22 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s,1H), 9,77 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

15 **Ejemplo 95: [6-Oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico**



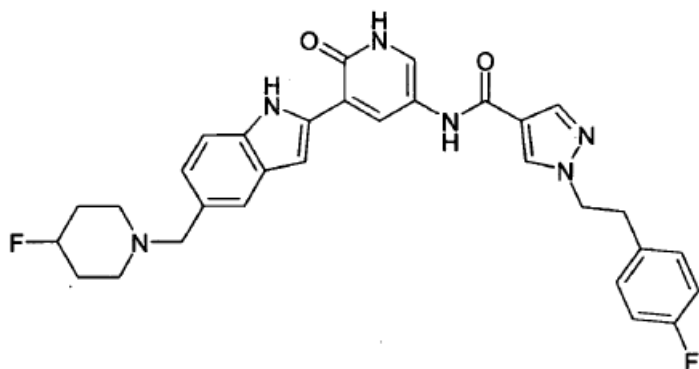
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 30mg, 42%.

20 LC/MS: RT = 0,94 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): δ 1,34-1,42 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 4H), 2,30-2,37 (m, 4H), 3,11-3,16 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,38-4,42 (t, 2H), 6,97-7,21 (m, 6H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,95-12,00 (brs, 1H).

25 **Ejemplo 96: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

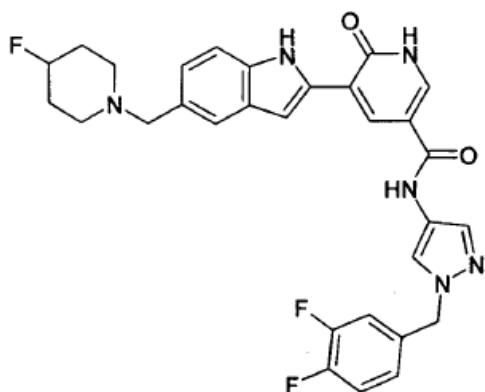


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51. El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 36mg, 51%.

5 LC/MS: RT = 0,94 min (270nm), m/z = 557 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,69-1,92 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,38-4,42 (t, 2H), 4,59-4,75 (m, 1H), 7,00-7,21 (m, 6H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,83-7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19-8,20 (m, 2H), 9,78 (s, 1H), 11,62-11,69 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 97: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico**

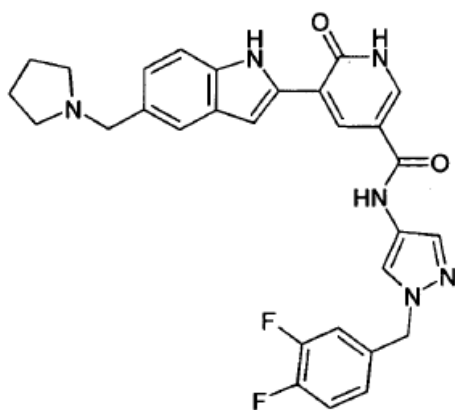


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo seguida por HPLC preparativa a pH 4 y se aisló como un sólido amarillo, 24mg, 14%.

15 LC/MS: RT=0,95 min (270nm), m/z = 561 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,75 (br m, 2H), 1,85 (br m, 2H), 2,30 (br m, 2H), 2,55 (br m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,48 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 98: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico**

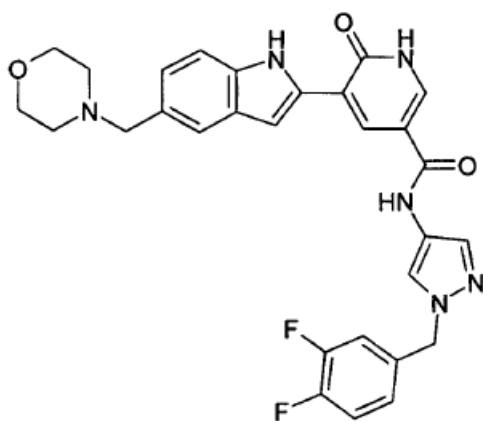


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo seguida por HPLC preparativa a pH 4 y se aisló como un sólido amarillo, 12mg, 8%.

5 LC/MS: RT=0,95 min (270nm), m/z = 529 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,75 (br s, 4H), 2,60 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H).

Ejemplo 99: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico



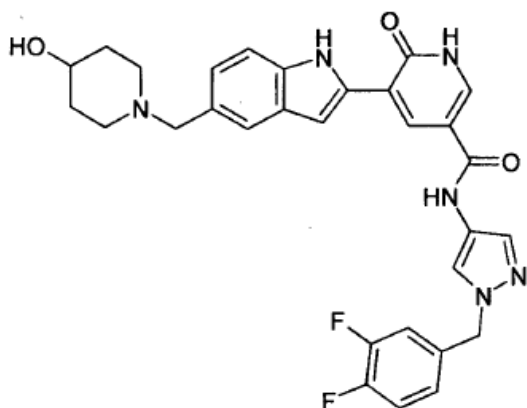
10

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo y se aisló como un sólido amarillo, 65mg, 27%.

LC/MS: RT=1,70 min (270nm), m/z = 545 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

15 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,40 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 12,44 (br s, 1H).

Ejemplo 100: [1-(3,4-Difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-[5-(4-hidroxipiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

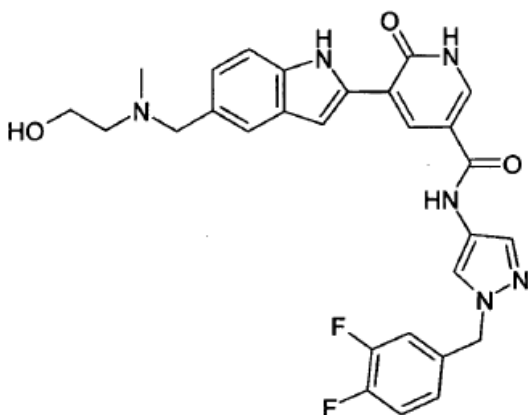


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 y se aisló como un sólido amarillo, 15mg (7%)

5 LC/MS: RT=0,91 min (270nm); m/z = 559 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,52 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 101: [1-(3,4-Difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(5-((2-hidroxietyl)-metilamino)-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico**

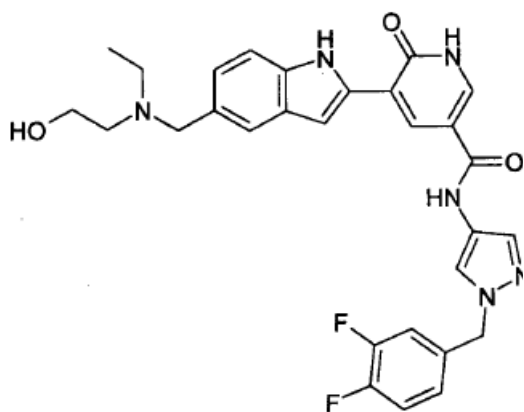


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 21mg, 11%.

15 LC/MS: RT=0,91 min (270nm), m/z = 533 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 102: [1-(3,4-Difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(5-((etil-(2-hidroxietyl)amino)-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico**

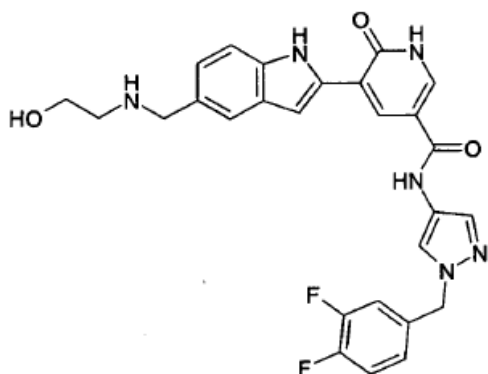


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 18mg, 9%.

5 LC/MS: RT=0.93 min (270nm), m/z = 547.2 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1.9min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 103: [1-(3,4-Difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-{5-[(2-hidroxiethylamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico**

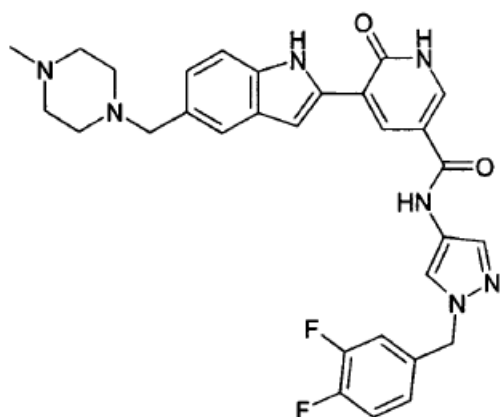


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 12mg, 6%.

15 LC/MS: RT=0,91 min (270nm), m/z = 458 [Fragmento], Tiempo total de ejecución 1,9min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,75 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,58 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 104: [1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico**

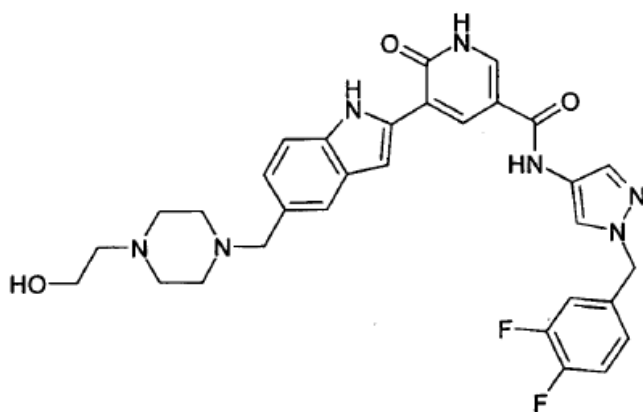


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 10mg, 5%.

5 LC/MS: RT=0,92 min (270nm), m/z = 558 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,35 (s, 3H), 2,55 (br s, 6H), 3,95 (br s, 4H), 5,50 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,50 (brs, 1H).

Ejemplo 105: [1-(3,4-Difluorobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

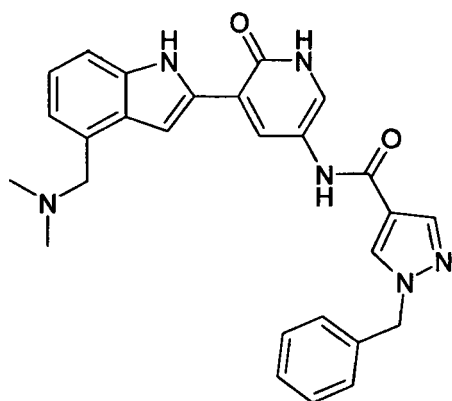


10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 9, utilizando el compuesto intermedio (8b) y aplicando los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 8mg, 3%.

LC/MS: RT=0,91 min (270nm), m/z = 588 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9min (super pos. corto).

15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,40 (m, 10H), 3,45 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Ejemplo 106: [5-(4-Dimetilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



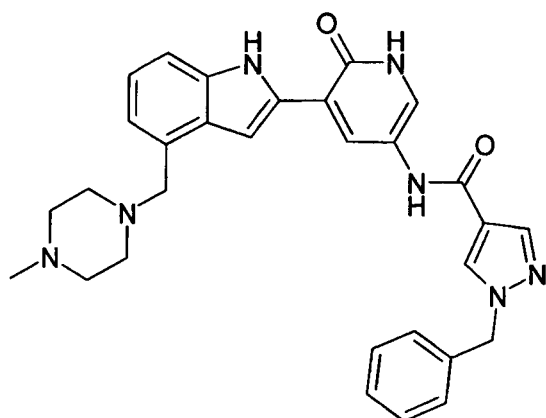
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51, excepto que se utilizó (1H-indol-4-il)-metanol).

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 33%.

5 LC/MS RT = 0,88 min (270nm), m/z = 467 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto 1 neg),

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (d, 1h), 7,01 (t, 1H), 7,14 (br d, 1h), 7,38 (m, 6H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

Ejemplo 107: {5-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



10

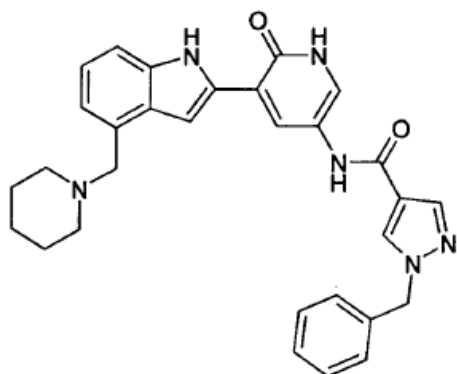
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51, excepto que se utilizó (1H-indol-4-il)-metanol).

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 17mg, 26%.

LC/MS RT = 0,89 min (270nm), m/z = 522 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto 1 neg),

15 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,13 (s, 3H), 2,33 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 3,33 (s, 2H), 4,29 (s, 2H) 6,91 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,85 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Ejemplo 108: [6-Oxo-5-(4-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



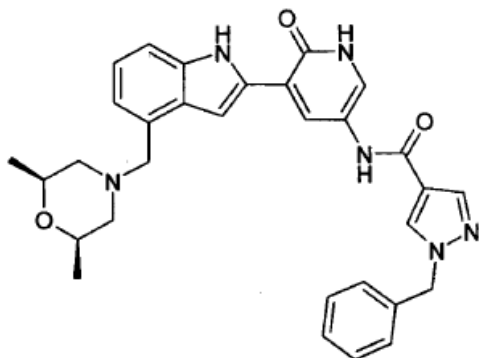
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51, excepto que se utilizó (1H-indol-4-il)-metanol). El paso final, desprotección, se realizó utilizando la alternativa siguiente al procedimiento usual.

- 5 Se agitó terc-butil-éster del ácido 2-[5-[(1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-indol-1-carboxílico (110 mg, 0,149 milimoles) en diclorometano (5 ml) a -78°C y se añadió luego gota a gota solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2 ml, 2 milimoles). Después de la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó la reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió metanol (2 ml). Se retiró de nuevo el enfriamiento y la reacción se agitó a la temperatura ambiente, seguido por concentración a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las materias orgánicas, se lavaron con hidrogeno-bicarbonato de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo oscuro. Se purificó éste por trituración con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, 31 mg, 41%.

LC/MS RT = 1,55 min (270nm), m/z = 507 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- 15 ¹H NMR (d4-MeOD): δ 1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 109: {5-[4-(cis-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



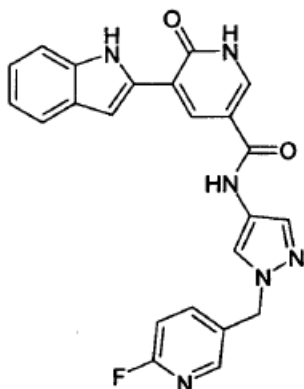
- 20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51, excepto que se utilizó (1H-indol-4-il)-metanol y se adoptó el método de desprotección alternativo descrito para el Ejemplo 108.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetato de etilo, y se aisló como un sólido amarillo, 45 mg, 56%.

- 25 LC/MS RT = 1,56 min (270nm), m/z = 537 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d4-MeOD): δ 1,11 (d, 6H), 1,88 (t, 2H), 2,86 (d, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,28 (m, 2H).

Ejemplo 110: [1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico



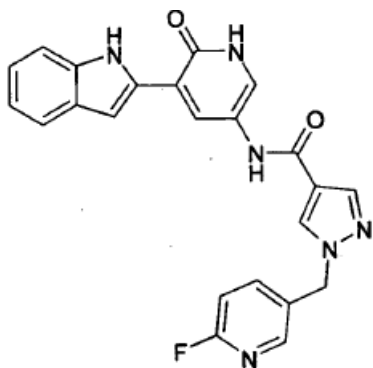
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 1, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 1 y 2.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 4mg, 8%.

5 LC/MS RT = 1,12 min (270nm), m/z = 429 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto 1 neg),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 7,00 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,24 (br d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,55 (br d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,87 (td, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,31 (br s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 111: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



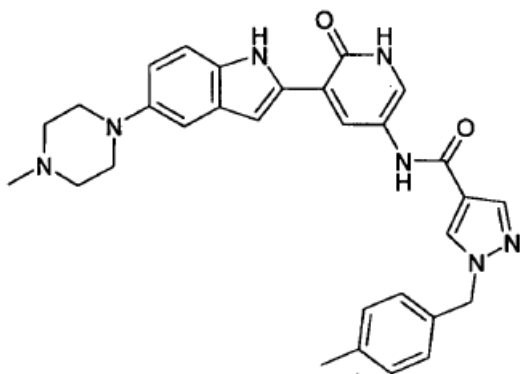
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para los Ejemplos 20 y 21.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 3mg, 11%.

15 LC/MS RT = 1,08 min (270nm), m/z = 429 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto/neg),

^1H NMR (d_4 -MeOD): 5,45 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

Ejemplo 112: [5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 10.

Paso 1: Preparación de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a).

5 Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (2,5 g, 16 milimoles), N-metilpiperazina (2 ml, 18 milimoles) y carbonato de potasio (2,7 g, 19 milimoles) en DMSO (7 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó luego con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-40% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 3,67 g, 97%.

10 Paso 2: Preparación de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b).

15 Una solución de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a), (2,63 g, 11,2 milimoles), N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (4,7 ml, 35,84 milimoles) y pirrolidina (1,5 ml, 17,9 milimoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió en etanol (50 ml) que contenía 2 ml de agua y se añadió a esto formiato de amonio (3,67 g, 58,2 milimoles). Se añadió paladio (10%) en peso sobre carbono activado (0,84 g) y la suspensión se agitó y se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un taco de Celita y se lavó el taco con metanol caliente (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo primeramente con hexano y luego con acetato de etilo al 15%/hexano para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido blanquecino, 1,44 g, 60%.

Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10c).

25 A una solución de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b), (1,67 g, 7,7 milimoles) en diclorometano (40 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,87 g, 8,6 milimoles) gota a gota a la temperatura ambiente como una solución en diclorometano (5 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,095 g, 0,8 milimoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-metanol al 15%/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 2,33 g, 95%.

30 Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (10d).

35 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 37, Paso 3, con el compuesto intermedio (10c), terc-butil-éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (2,33 g, 7,4 milimoles) y 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (2,66 g, 6,7 milimoles) que se había sintetizado conforme al protocolo descrito para el compuesto intermedio (6a) en el Ejemplo 20. El sólido resultante se purificó por trituración utilizando dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo claro, 1,73 g, 40%.

Paso 5: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10e).

40 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 20, Paso 3, con el compuesto intermedio (10d), terc-butil-éster del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,73 g, 1,2 milimoles). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-20%

metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo oscuro, 0,435 g, 63%.

Paso 6: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10f).

- 5 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 115, Paso 4, con el compuesto intermedio (10e), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (0,1 g, 0,18 milimoles) y cloruro de 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo (0,047 g, 0,2 milimoles). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-8% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido pardo claro, 0,107 g, 79%.

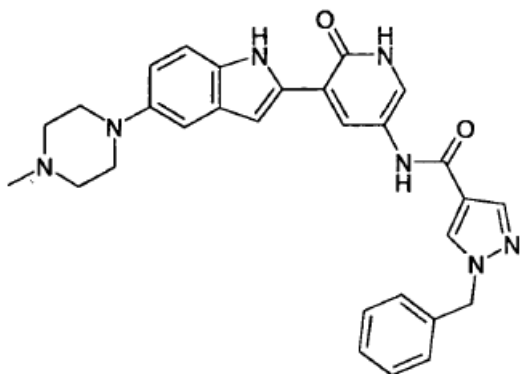
Paso 7: Preparación del Compuesto del Título: {5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

- 15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37. Se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 43 mg, 59%.

LC/MS: RT = 1,45 min (270nm), m/z = 522 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

- 20 **Ejemplo 113: {5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico.**

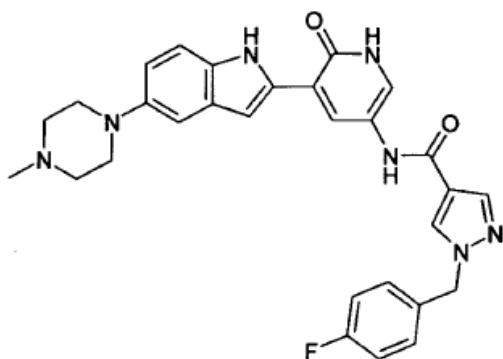


- 25 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 112. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 40 mg, 61%.

LC/MS: RT = 1,49 min (270nm), m/z = 508 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

- 30 **Ejemplo 114: {5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



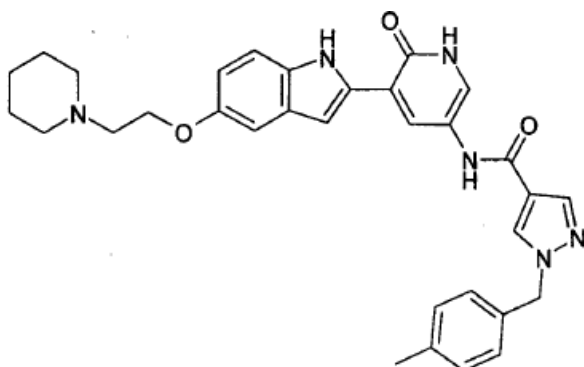
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 10, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 112. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 38mg, 57%.

5 LC/MS: RT = 1.52 min (270nm), m/z = 526 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2.22 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 6.86-

6.89 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 11.97 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 115: 6-Oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó conforme a la ruta reseñada en el Esquema 11.

Paso 1: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-carboxílico (11a).

15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 37, Paso 2, con el compuesto intermedio 1H-indol-5-ol (5,54 g, 7,4 milimoles). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, con hexano-10% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto como un sólido blanco, 13,41 g, 93%.

Paso 2: Preparación del terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11b).

20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 37, Paso 3, con el compuesto intermedio terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-carboxílico (11a) (2,90 g, 8,3 milimoles) y (6a), 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (3 g, 7,6 milimoles). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, con hexano-20% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar, después de trituración utilizando hexano, el compuesto como un sólido amarillo claro, 3,67 g, 79%.

Paso 3: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-carboxílico (11c).

30 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11 y utilizando la técnica experimental del Ejemplo 20, Paso 3, con el compuesto intermedio (11b), terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (3,65 g, 5,93 milimoles). El

producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, con hexano-40% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo oscuro, 2,615 g, 75%.

Paso 4: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11d).

- 5 El compuesto intermedio (11c), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico (1,3 g, 2,2 milimoles) se agitó en diclorometano (50 ml) a la temperatura ambiente con trietilamina (444 mg, 0,612 ml, 4,4 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió luego gota a gota una solución de cloruro de 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo (2,86 milimoles, 0,67 g), que se había preparado conforme al protocolo siguiente, en diclorometano (10 ml). Después de la adición, la
10 reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y la mezcla de reacción se lavó luego con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) y se purificó ulteriormente por trituración con isohexano (20 ml) y dietil-éter (20 ml). Los sólidos se separaron por filtración y se secaron a vacío para proporcionar el compuesto intermedio deseado como
15 un sólido blanco, 1,56 g, 90%.

Preparación de cloruro de 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo utilizado en el Paso 4 anterior.

- Ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,618 g, 2,86 milimoles) que se había preparado conforme al protocolo descrito para el compuesto intermedio (6e) en el Ejemplo 21, se agitó en tolueno (20 ml) a la temperatura ambiente y se añadió cloruro de tionilo (681 mg, 0,42 ml, 5,72 milimoles). La mezcla de reacción se calentó
20 lentamente a 90°C y se continuó el calentamiento durante 3 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró a vacío. Se añadió tolueno al residuo y se concentró a vacío. Se repitió esto tres veces más y el sólido bruto obtenido se trituró utilizando isohexano. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con isohexano y se secaron a vacío para proporcionar cloruro de 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo como un sólido blanco, 0,67 g, cuantitativo.

- 25 Paso 5: Preparación de terc-butil-éster del ácido 5-hidroxi-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11e).

- El compuesto intermedio (11d), terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1,55 g, 1,97 milimoles) se agitó en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota solución de fluoruro de tetrabutylamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (2,08 ml, 2,08 milimoles) a 0°C, y se dejó luego que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, alcanzada la cual se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (30 ml), solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico (30 ml), salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La espuma verde resultante se purificó por trituración utilizando dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro, 0,946 g, 71%.

- 35 Paso 6: Preparación de terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-indol-1-carboxílico (11f).

- A una solución de compuesto intermedio (11e), terc-butil-éster del ácido 5-hidroxi-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,22 milimoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-piperidina (62 mg, 0,33 milimoles) y carbonato de cesio (219 mg, 0,67 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 horas, y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-5% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo claro, 94 mg, 54%.

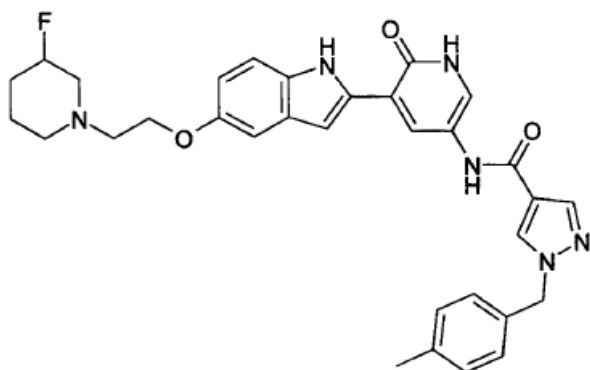
- 45 Paso 7: Preparación del Compuesto del Título: {6-Oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidropiridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

- El compuesto del título se preparó conforme a la técnica experimental utilizada en el Ejemplo 37, Paso 8, con el compuesto intermedio (11f), terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-indol-1-carboxílico. La purificación del
50 producto bruto se realizó utilizando trituración con acetonitrilo. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo, 41 mg, 62%.

LC/MS: RT = 1,76 min (270nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

- ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

55

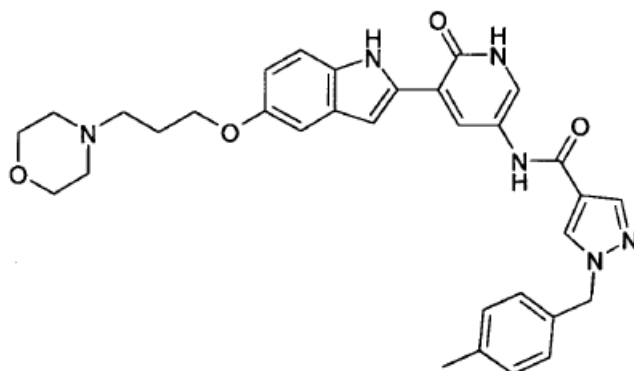
Ejemplo 116: {5-[5-[2-(3-Fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 21 mg, 75%.

LC/MS: RT = 1.74 min (270nm), m/z= 569 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75 min (pos corto).

10 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1.42-1.56 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.57 (m, 3H), 2.75 (d, 2H), 2.86 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.63 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.98 (br s, 1H).

Ejemplo 117: {5-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

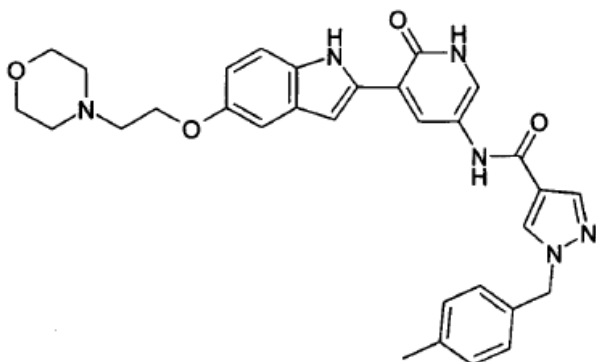
15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 51mg, 71%.

LC/MS: RT = 1,72 min (270nm), m/z= 567 (M+H). Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

20 ¹H NMR (d₆ DMSO): <5 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,44 (d, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Ejemplo 118: {5-[5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



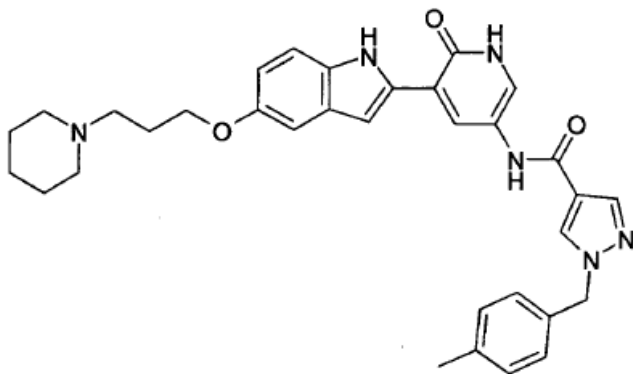
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20mg, 63%.

5 LC/MS: RT = 1,71 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,70 (d, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,07 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 119: 6-Oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



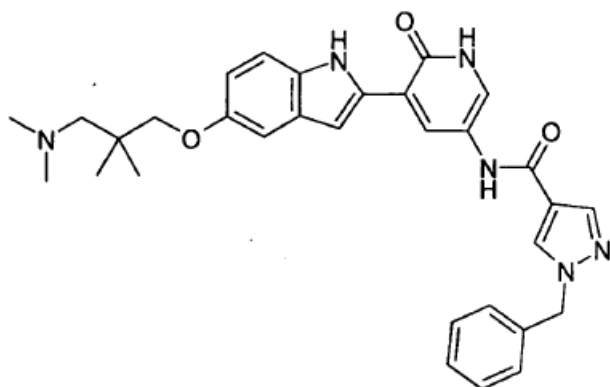
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 47mg, 87%.

15 LC/MS: RT = 1,78 min (270nm), m/z = 565 (M+H). Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 120: 5-[5-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



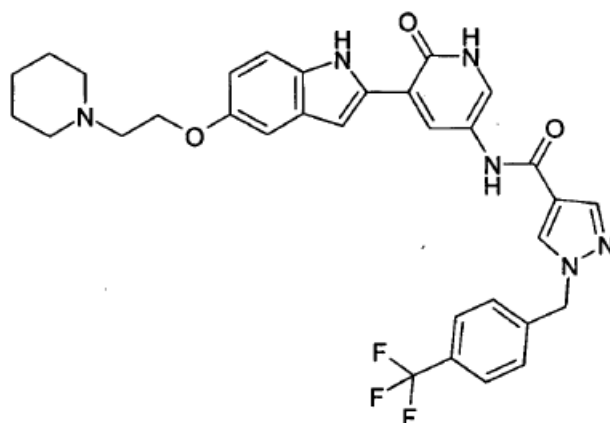
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 65mg, 39%.

5 LC/MS: RT = 1,58 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 121: {6-Oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



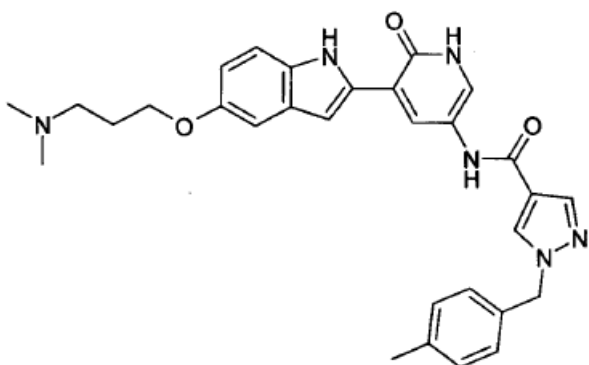
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115, pero con la modificación siguiente en el Paso 6.

15 Se cargó un vial microondas de 3-5 ml con terc-butil-éster del ácido 5-hidroxi-2-[2-oxo-5-{1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxil}-amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,207 milimoles), trifenil-fosfina (87 mg, 0,33 milimoles), tetrahidrofurano (3 ml), 1-(2-hidroxi)etilpiperidina (40 mg, 41 μl , 0,31 milimoles) y azidocarboxilato de diisopropilo (67 mg, 65 μl , 0,33 milimoles). La mezcla de reacción se calentó luego a 140°C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía flash sobre SiO_2 , eluyendo con diclorometano-15% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo, 87 mg, 50%.

20 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 33mg, 52%.

25 LC/MS: RT = 1,69 min (270nm), m/z = 605 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto). ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 122: {5-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



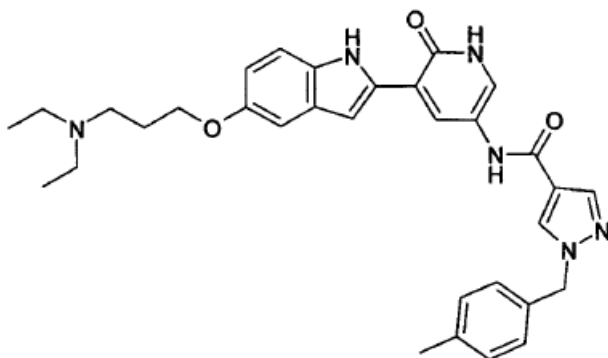
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 6mg, 23%.

5 LC/MS: RT = 0,92 min (270nm), m/z = 525 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (ds DMSO): δ 1,81-1,88 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,38 (m, 2H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,92 -12,00 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 123: {5-[5-(3-dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



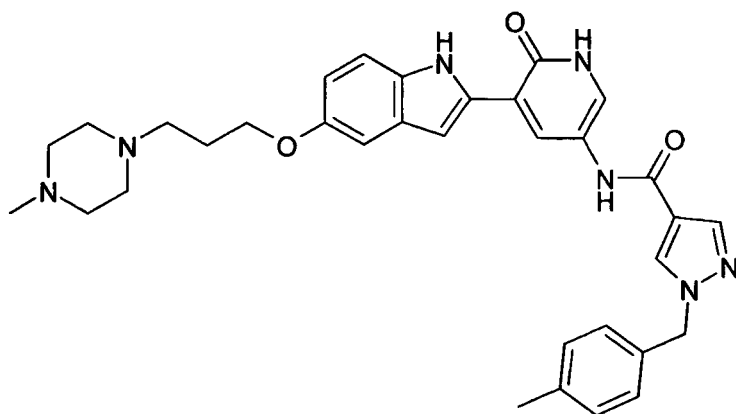
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido pardo, 8mg, 35%.

15 LC/MS: RT = 1,63 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,93-0,97 (t, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,68-6,70 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,37-7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,62-11,70 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 124: (5-{5-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



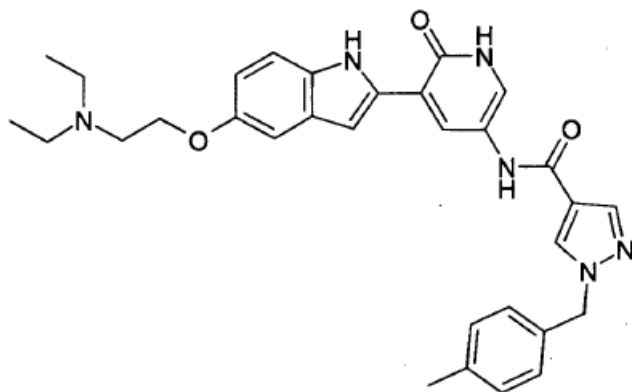
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 29%.

5 LC/MS: RT = 0,91 min (270nm), m/z = 580 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,83-1,89 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,41-2,44 (t, 2H), 2,31-2,44 (br m, 8H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,19(s, 4H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,90-12,00 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 125: {5-[5-(2-Dietilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



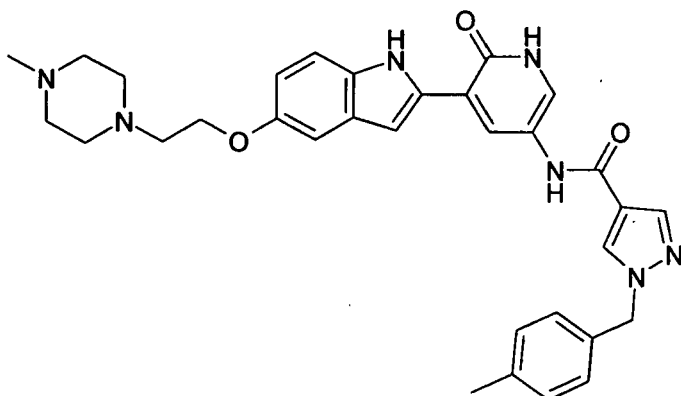
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 28mg, 44%.

15 LC/MS: RT = 0,93 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,97-1,00 (t, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,53-2,59 (q, 4H), 2,76-2,79 (t, 2H), 3,98-4,01 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

20 **Ejemplo 126: (5-[5-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



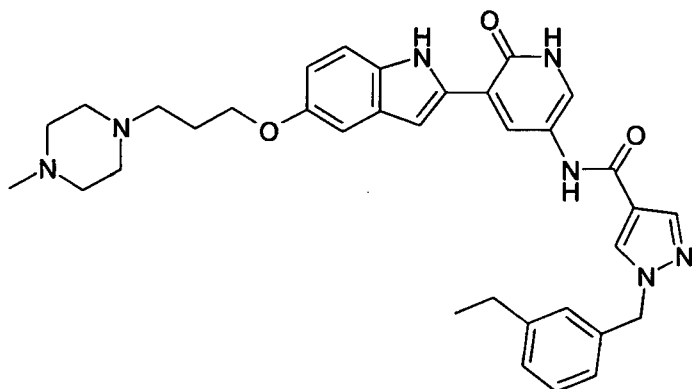
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 23%.

5 LC/MS: RT = 0,92 min (270nm), m/z = 566 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,40 (br m, 8H), 2,64-2,70 (m, 2H), 4,03-4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,48-11,61 (brs, 1H).

10 **Ejemplo 127: (5-{5-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



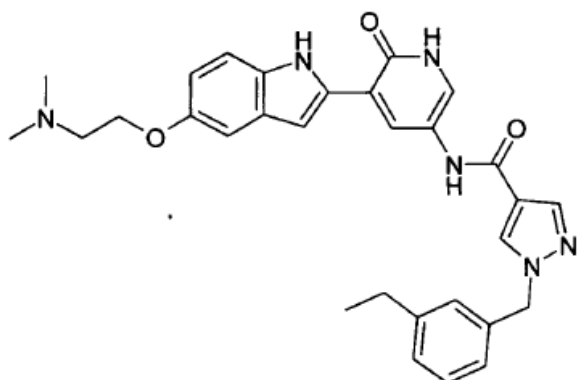
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 7mg, 24%.

15 LC/MS: RT = 0,96 min (270nm), m/z = 594 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,15-1,19 (t, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,30-2,46 (br m, 8H), 2,41-2,44 (t, 2H), 2,57-2,62 (q, 2H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,90-12,00 (br m, 1H).

20 **Ejemplo 128: {5-[5-(2-Dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



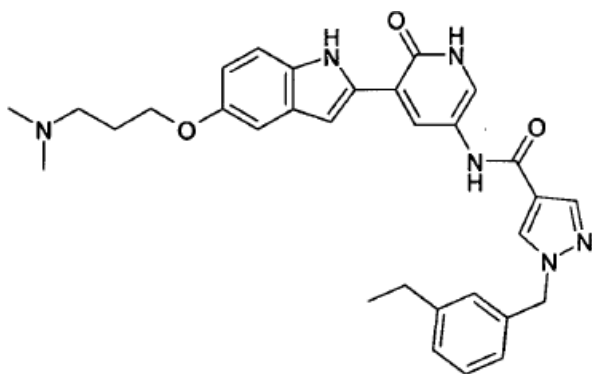
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 16mg, 39%.

5 LC/MS: RT = 0,95 min (270nm), m/z = 525 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): 51,15-1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,58-2,64 (m, 4H), 4,01-4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (t, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50-11,61 (s, 1H), 11,86-12,00 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 129: {5-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



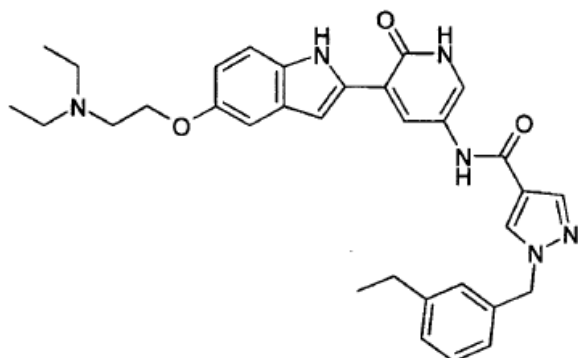
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 6mg, 20%.

LC/MS: RT = 0,97 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): 51,15-1,19 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,33-2,40 (m, 4H), 3,96-3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (t, 1H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

20 **Ejemplo 130: {5-[5-(2-Dietilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



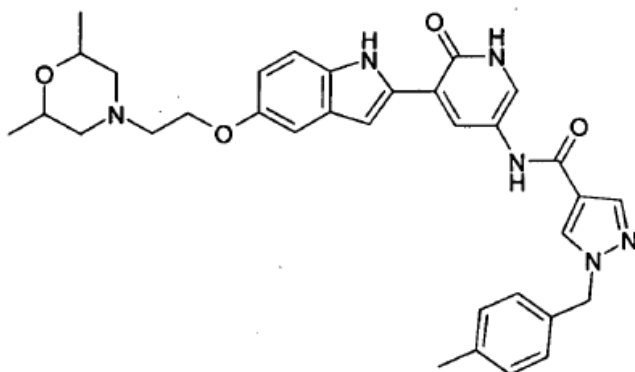
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 3%.

- 5 LC/MS: RT = 0,98 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,97-1,00 (t, 6H), 1,15-1,19 (t, 3H), 2,53-2,60 (m, 6H), 2,76-2,79 (t, 2H), 3,98-4,01 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92-6,41 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,90-12,00 (br m, 1H).

- 10 **Ejemplo 131: (5-{5-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



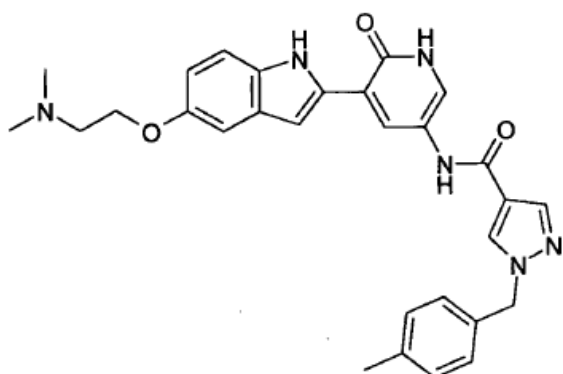
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 5%.

- 15 LC/MS: RT = 0,98 min (270nm), m/z = 581 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,73 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52-3,61, (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H)

- 20 **Ejemplo 132: {5-[5-(2-Dimetil-amino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



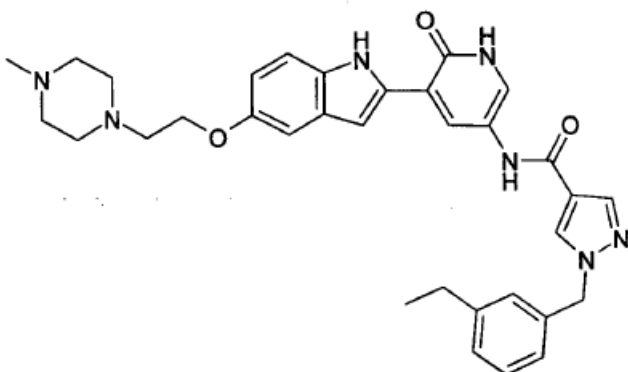
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 3%.

5 LC/MS: RT = 0,91 min (270nm), m/z = 511 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 133: (5-{5-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



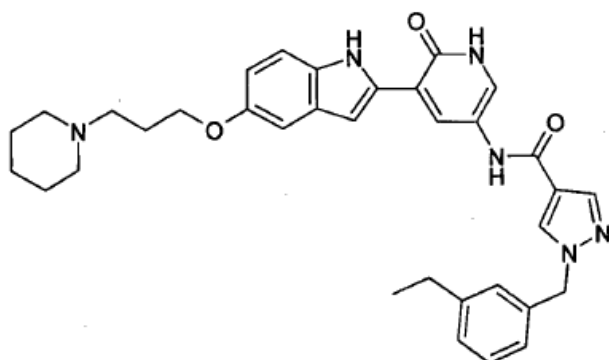
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 2mg, 20%.

15 LC/MS: RT = 0,97 min (270nm), m/z = 580 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto),

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 4H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 134: {6-oxo-5-[5-{3-Piperidin-1-il-propoxi}-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



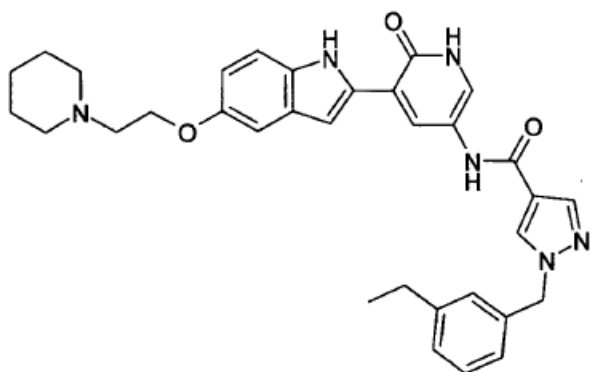
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 25%.

- 5 LC/MS: RT = 1,02 min (270nm), m/z = 579 [M+H], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,33-1,41 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 4H), 1,85 (quintete, 2H), 2,30-2,35 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

- 10 **Ejemplo 135: {6-Oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



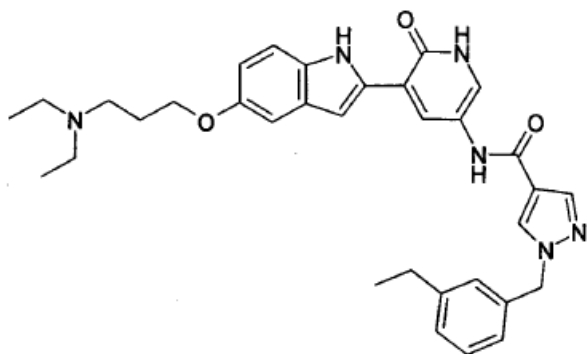
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

- 15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 23%.

LC/MS: RT = 1,74 min (270nm), m/z = 565 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,6 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15-7,2 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (brs, 1H), 11,45 (brs, 1H), 11,98 (brs, 1H)

- 20 **Ejemplo 136: {5-[5-(3-Dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



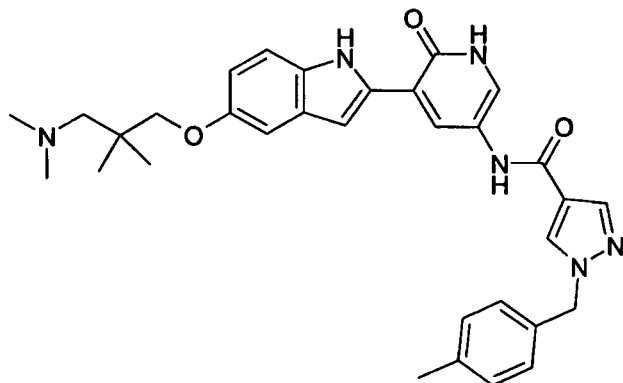
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 9 y se aisló como un sólido amarillo, 6mg, 12%.L

5 LC/MS: RT = 1,01 min (270nm), m/z = 567 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,96 (t, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,83 (quintete, 2H), 2,44-2,52 (multiplicidad oscurecida parcialmente por el pico d₆ DMSO residual, 4H), 2,54-2,62 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s,1H), 9,81 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 137: {5-[5-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



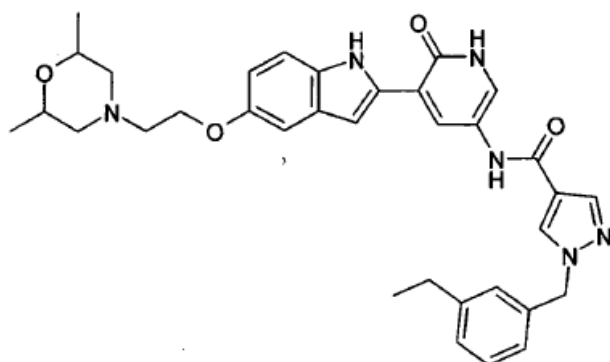
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

15 El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 4mg, 7%.

LC/MS: RT = 1,67 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,2 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H) 7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s,1H), 9,77 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 138: (5-{5-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-(3-etil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



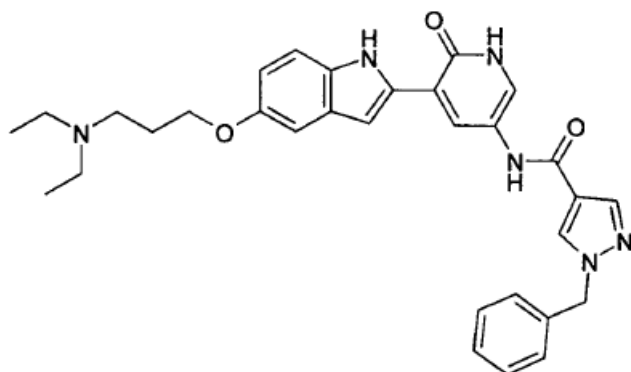
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4, y se aisló como un sólido pardo, 5mg, 19%.

5 LC/MS: RT = 1,01 min (270nm), m/z = 595 [M+H], Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,73 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 139: {5-[5-(3-Dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



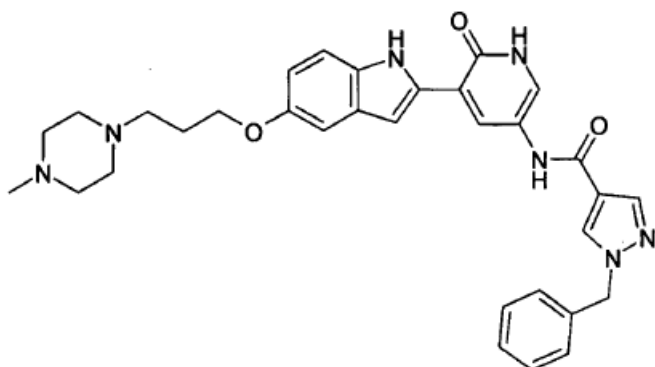
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 7mg, 16%.

15 LC/MS: RT = 0,92 min (254nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,95 (t, 6H), 1,80 (quintete, 2H), 2,45 (q, 4H), 2,53 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 140: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



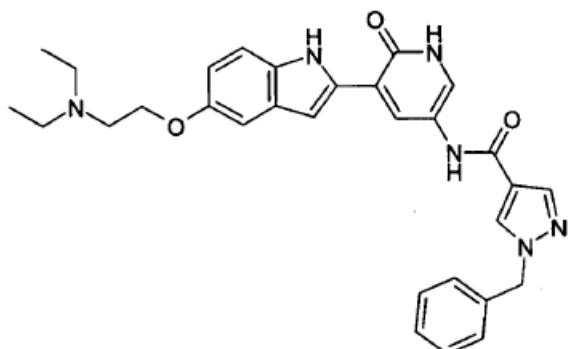
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 17mg, 36%.

5 LC/MS: RT = 0,88 min (254nm), m/z = 566 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,20-2,50 (br m, 8H), 2,42 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 141: {5-[5-(2-Dietilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



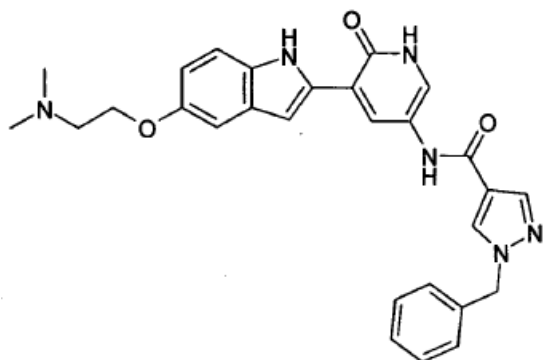
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 14mg, 32%.

15 LC/MS: RT = 1,59 min (254nm), m/z = 525 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (t, 6H), 2,56 (q, 4H), 2,77 (t, 2H), 4, (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 142: {5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



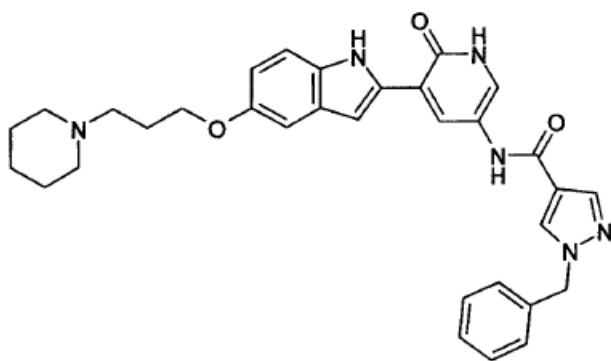
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 5mg, 22%.

5 LC/MS: RT = 1,53 min (254nm), m/z = 497 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,22 (s, 6H), 2,63 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,7-6,74 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Ejemplo 143: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



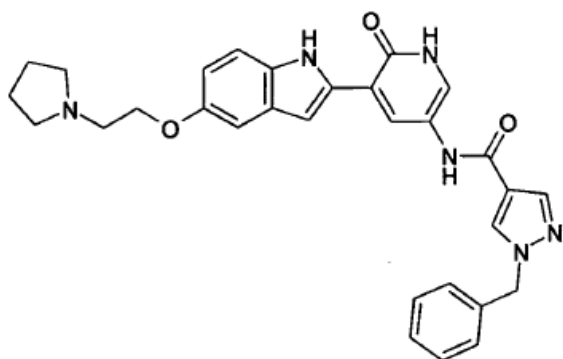
10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 13mg, 30%.

LC/MS: RT = 1,62 min (254nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,41 (br m, 2H), 1,46-1,54 (m, 4H), 1,85 (quintete, 2H), 2,30-2,36 (br m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Ejemplo 144: {6-Oxo-5-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



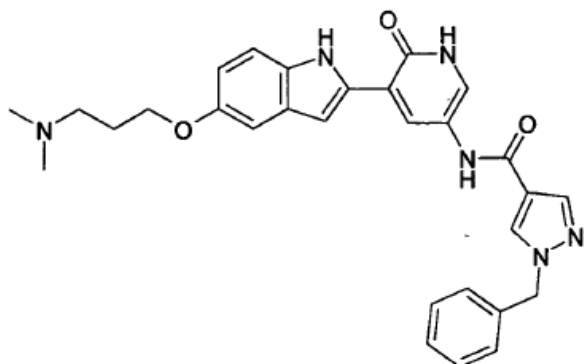
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 14mg, 42%.

5 LC/MS: RT = 1,53 min (254nm), m/z = 523 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,52 (m, oscurecido por el pico de DMSO, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 145: (5-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



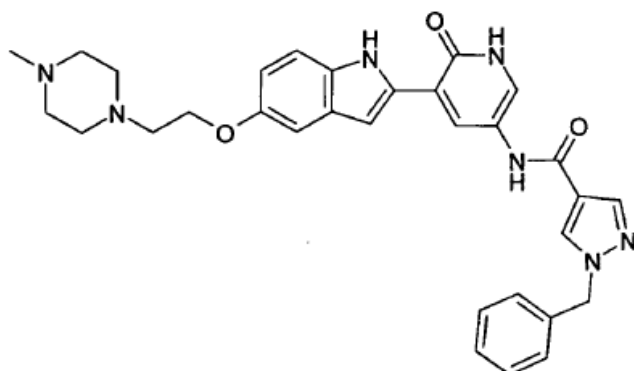
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 14mg, 28%.

15 LC/MS: RT = 1,55 min (254nm), m/z = 511 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,85 (quintete, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 146: (5-[5-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



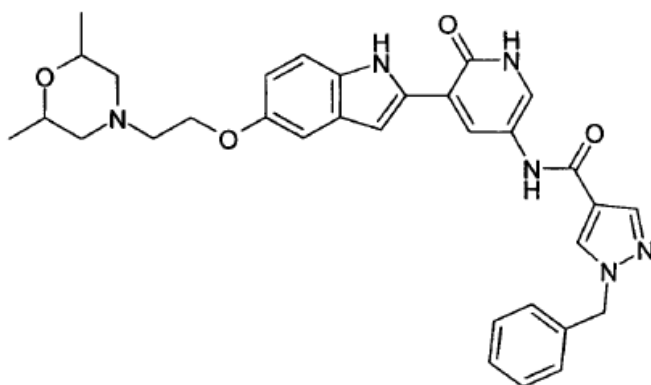
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 11mg, 27%.

5 LC/MS: RT = 1,52 min (254nm), m/z = 552 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20-2,40 (br m, 4H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,69-6,74 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 147: (5-{5-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



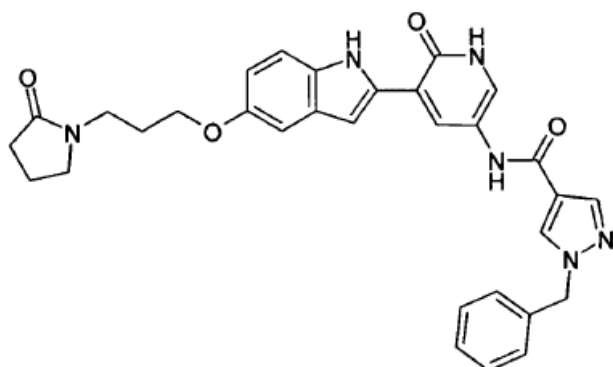
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 5mg, 11%.

15 LC/MS: RT = 0,93 min (254nm), m/z = 567 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,72 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7-6,73 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

20 **Ejemplo 148: (6-Oxo-5-{5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



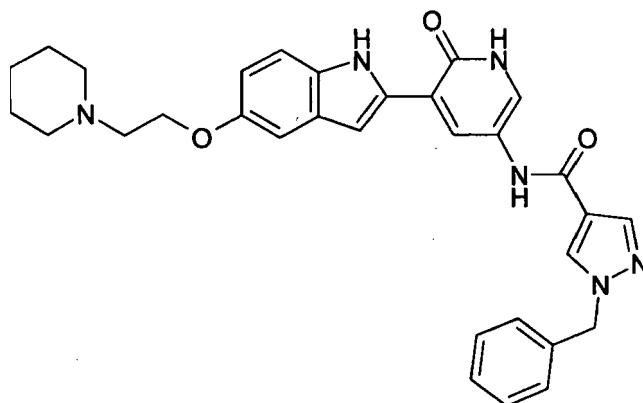
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 y se aisló como un sólido amarillo, 8mg, 12%.

5 LC/MS: RT = 1,08 min (254nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9 min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,85-1,95 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,35 (m, oscurecido parcialmente por el pico del agua, 4H), 3,90 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7-6,73 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79, (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 149: {6-Oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



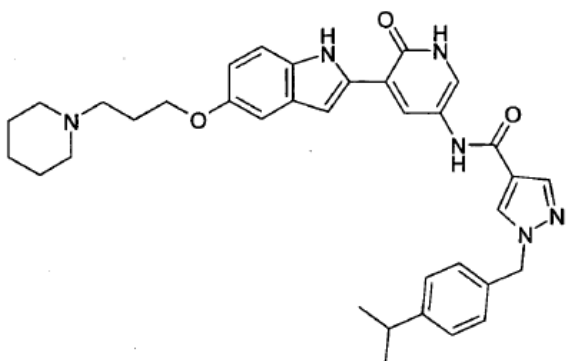
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 16mg, 33%.

15 LC/MS: RT = 1,73 min (270nm), m/z = 537 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,4 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 4,0 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,00 (br, 1H)

Ejemplo 150: {6-Oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-isopropilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico



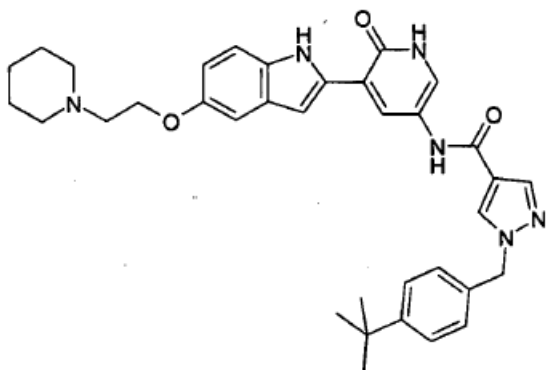
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 70mg, 35%,

5 LC/MS: RT=1,82 min (270nm), m/z = 593 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br s, 2H), 1,55 (br s, 4H), 1,90 (br m, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H),

10 **Ejemplo 151: {5-[5-(2-piperidin-1-iletoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



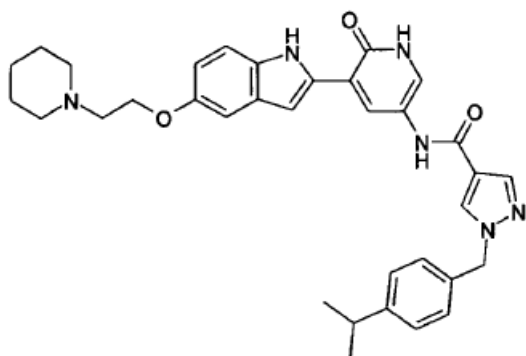
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 60mg, 40%,

15 LC/MS: RT=1,84 min (270nm), m/z = 593 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,45 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 152: {5-[5-(2-Piperidin-1-iletoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-isopropilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



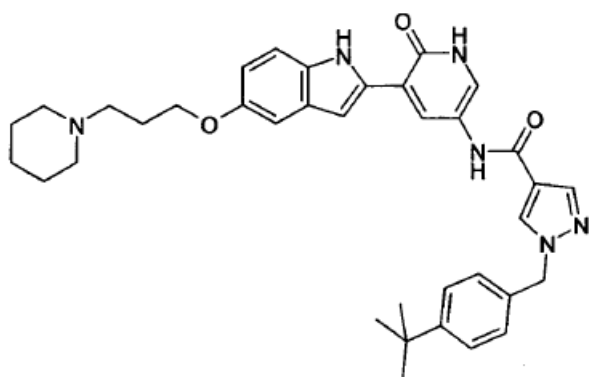
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 60mg, 47%.

5 LC/MS: RT=1,80 min (270nm), m/z = 579 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,90 (br s, 1H),

10 **Ejemplo 153: {6-Oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



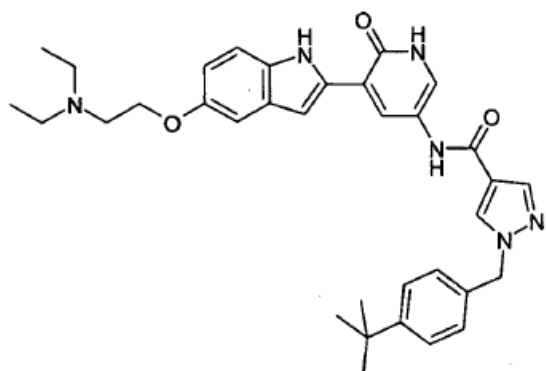
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

15 El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa a pH 4 para dar el producto como un sólido amarillo, 50mg, 28%.

LC/MS: RT=1,08 min (270nm), m/z = 607 [M+H]. Tiempo total de ejecución 1,9min (super pos. corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,45 (br s, 4H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H),

20 **Ejemplo 154: {5-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



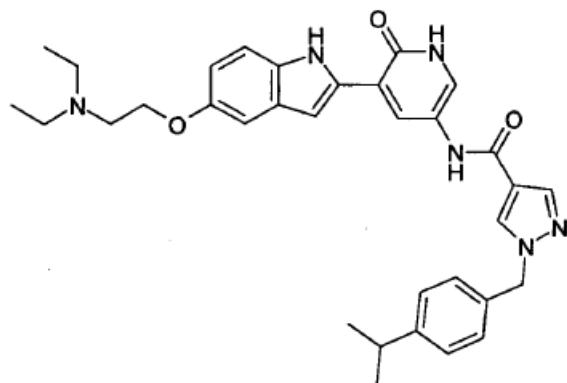
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter y se aisló como un sólido amarillo, 65mg, 40%.

- 5 LC/MS: RT=1,82 min (270nm), m/z = 581 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,00 (br t, 6H), 1,30 (s, 9H), 2,60 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

- 10 **Ejemplo 155: {5-[5-(2-Dietilaminoetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-Isopropilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



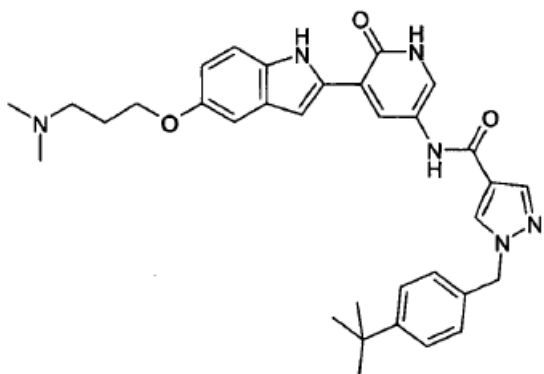
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter y se aisló como un sólido amarillo, 110mg, 55%.

- 15 LC/MS: RT=1,78 min (270nm), m/z = 567 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,00 (t, 6H), 1,20 (d, 6H), 2,60 (br q, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

- 20 **Ejemplo 156: {5-[5-(3-Dimetilaminopropoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-terc-butilbencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



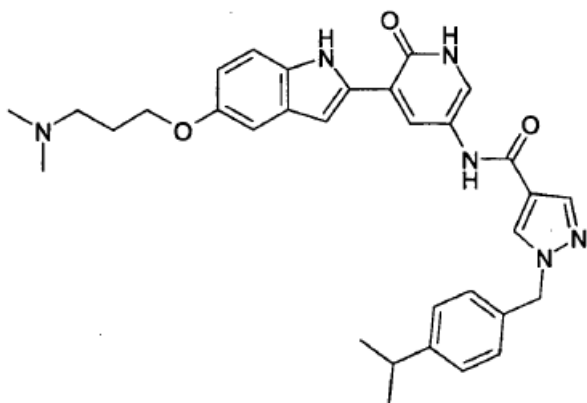
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter y se aisló como un sólido amarillo, 80mg, 56%.

5 LC/MS: RT=1,80 min (270nm), m/z = 567 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,94 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 157: {5-[5-(3-Dimetilaminopropoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-(4-isopropilbencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



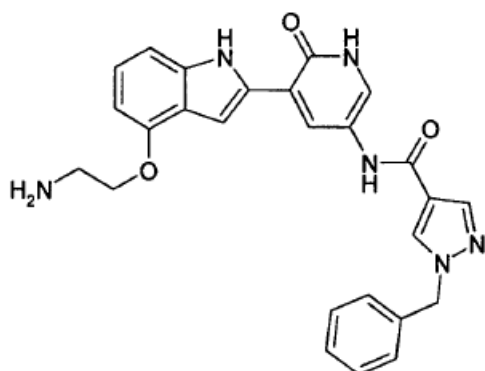
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 121.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter y se aisló como un sólido amarillo, 115mg, 68%.

15 LC/MS: RT=1,75 min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 158: {5-[4-(2-Amino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



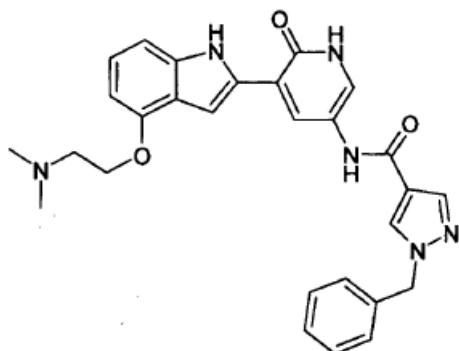
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115, excepto que se utilizó 1H-indol-4-ol y se adoptó el método de desprotección alternativo descrito para el Ejemplo 108.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetato de etilo, y se aisló como un sólido amarillo, 7mg, 10%.

LC/MS: RT=1,48 min (270nm), m/z = 469 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

¹H NMR (d4 MeOD): δ 3,17 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

- 10 **Ejemplo 159: {5-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



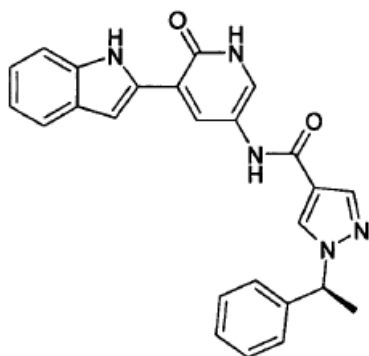
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115, excepto que se utilizó 1H-indol-4-ol y se adoptó el método de desprotección alternativo descrito para el Ejemplo 108.

- 15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetato de etilo, y se aisló como un sólido amarillo, 22mg, 29%.

LC/MS: RT=1,51 min (270nm), m/z = 497 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75min (pos corto).

¹H NMR (d4 MeOD): δ 2,47 (s, 6H), 2,94 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 160: [5-(1H-Indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(S)-1-fenil-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6, siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 20, aparte de un procedimiento de acoplamiento modificado en el Paso 4 que utilizó el compuesto intermedio (6h).

5 Preparación de cloruro de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo (6h).

Un vial microondas de 20 ml se cargó con éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7,1 milimoles), (R)-1-feniletanol (1,31 ml, 10,7 milimoles), trifetilfosfina (3 g, 11,4 milimoles) y tetrahidrofurano (15 ml). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir azodicarboxilato de diisopropilo (2,25 ml, 11,14 milimoles), con enfriamiento. Se calentó el vial bajo irradiación microondas a 140°C durante 15 minutos. Después de enfriar, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ con hexano-30% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto intermedio (6f), éster etílico del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico, 1,646g, 94%.

Se agitó el compuesto intermedio (6f), éster etílico del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,525 g, 6,2 milimoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,524 g, 12,5 milimoles) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se redujo en volumen y se extrajo con dietil-éter (3 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó cuidadosamente utilizando una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con cantidades abundantes de agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto intermedio (6g), ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco, 0,664 g, 49%.

20 El compuesto intermedio (6g), ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 g, 2,31 milimoles) se agitó en tolueno (20 ml) a la temperatura ambiente y se añadió cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,62 milimoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 90°C y se continuó el calentamiento durante 3 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró a vacío. Se añadió tolueno al residuo y se concentró a vacío. Se repitió esto tres veces más y se aisló el compuesto del título, compuesto intermedio (6h), cloruro de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo como un aceite, 0,544 g, cuantitativo.

Procedimiento modificado para el Paso 4.

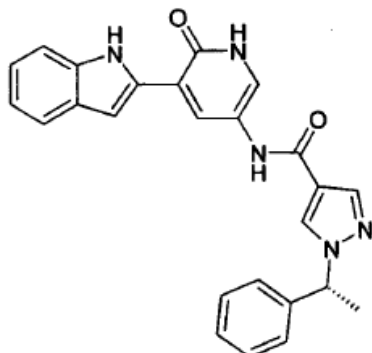
30 El compuesto intermedio (6c), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (100 mg, 0,22 milimoles) se agitó en diclorometano (5 ml) a la temperatura ambiente con trietilamina (0,092 ml, 0,66 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió luego gota a gota una solución de compuesto intermedio (6h), cloruro de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo (54 mg, 0,231 milimoles) en diclorometano (1 ml). Después de la adición, se agitó la reacción a la temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se concentró luego a vacío, después de lo cual el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de acetato de etilo (10 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con hexano-50% acetato de etilo/hexano (gradiente) para proporcionar el compuesto intermedio deseado, terc-butil-éster del ácido 2-(1-metil-2-oxo-5-[[1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-1,2-dihidropiridin-3-il)-indol-1-carboxílico, 0,108 g, 76%.

40 El compuesto del título se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano-10% metanol/diclorometano (gradiente) para proporcionar el compuesto del título deseado como un sólido amarillo, 22 mg, 31%.

LC/MS: RT = 2,07 min (270nm), m/z= 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

45 **Ejemplo 161: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-**

carboxílico

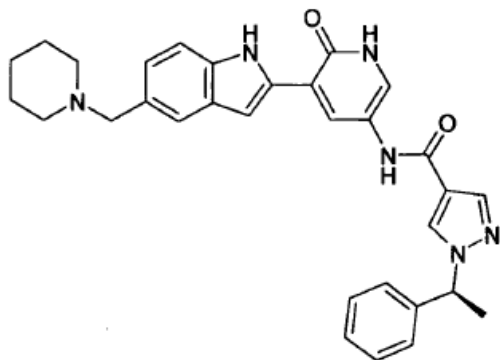
- 5 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 6 siguiendo los mismos procedimientos que para el Ejemplo 160, excepto que se utilizó el compuesto intermedio (6k), cloruro de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo, en el procedimiento de acoplamiento del Paso 4. El compuesto intermedio (6k), cloruro de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo, se sintetizó utilizando los mismos procedimientos que para el compuesto intermedio (6h), pero partiendo de ((S)-1-feniletanol.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 34mg, 45%.

- 10 LC/MS: RT = 2,07 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (brs, 1H).

Ejemplo 162: [6-Oxo-5-(5-Piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico



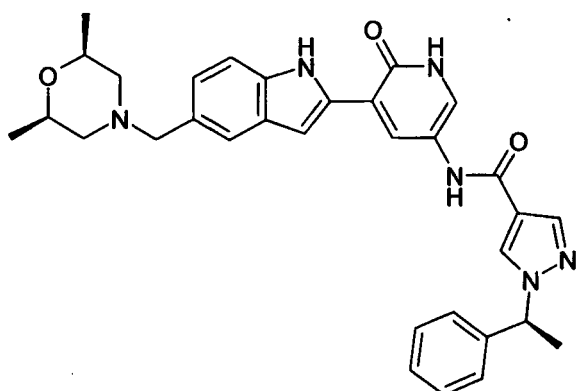
- 15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37, haciendo reaccionar el compuesto intermedio (8b), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico con el compuesto intermedio (6h), cloruro de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo en el paso de acoplamiento como se describe para el Ejemplo 160.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 131mg, 71%.

LC/MS: RT = 1,58 min (270nm), m/z = 521 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,50 (m, 6H), 1,84 (d, 3H), 2,31 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,69 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

- 25 **Ejemplo 163: [5-[5-(cis-2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

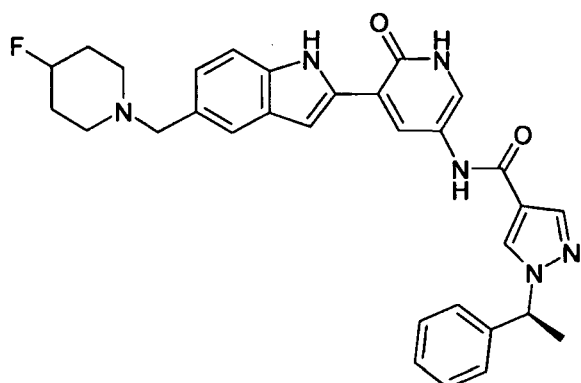


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 162. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 25mg, 38%.

5 LC/MS: RT = 1,59 min (270nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 164: {5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

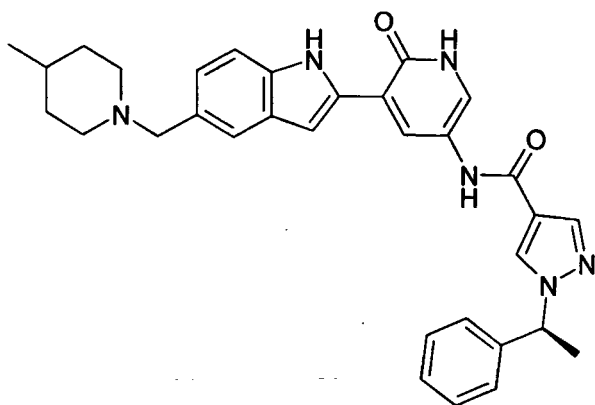


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 162. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 37mg, 57%.

15 LC/MS: RT = 1,59 min (270nm), m/z = 539 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (brs, 1H).

20 **Ejemplo 165: {5-[5-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

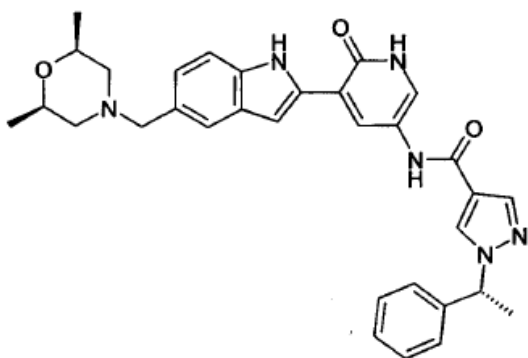


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 162. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 40mg, 54%.

5 LC/MS: RT = 1,65 min (270nm), m/z = 535 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 166:



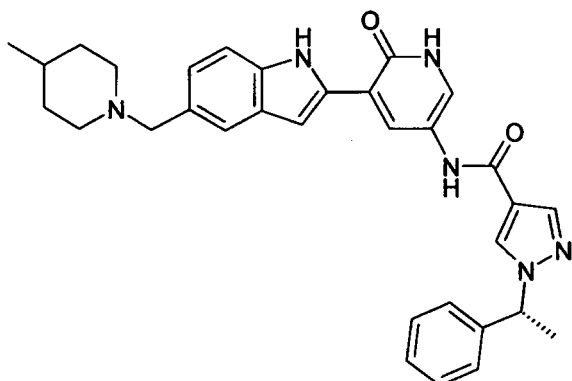
10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 37, por reacción del compuesto intermedio (8d), terc-butil-éster del ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico con el compuesto intermedio (6k), cloruro de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonilo en el paso de acoplamiento
15 como se describe para el Ejemplo 161.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 47mg, 55%.

LC/MS: RT = 1,61 min (270nm), m/z = 551 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

20 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,01 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 167: 5-[5-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

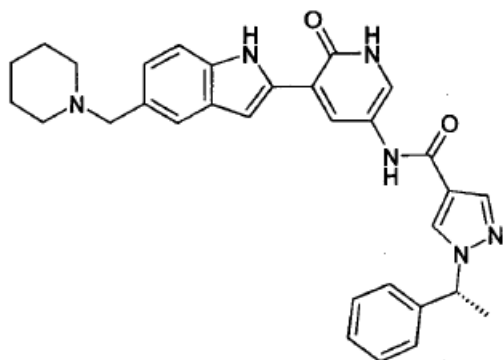


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 166. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 54mg, 56%.

5 LC/MS: RT = 1,66 min (270nm), m/z = 535 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 168: [6-Oxo-5-(5-Piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

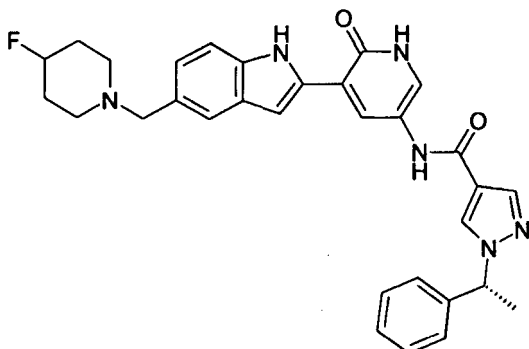


El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 166. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 48mg, 58%.

15 LC/MS: RT = 1,60 min (270nm), m/z = 521 [M+H], Total run time 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,50 (m, 6H), 1,84 (d, 3H), 2,31 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Ejemplo 169: [5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico



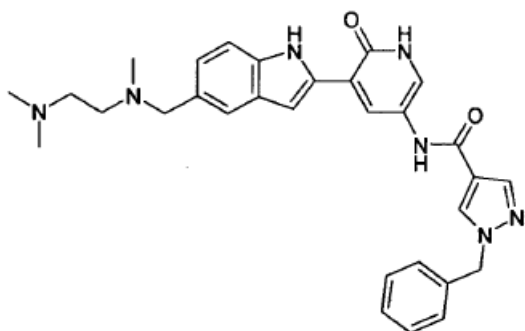
20

El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 166. El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 49mg, 53%.

LC/MS: RT = 1,56 min (270nm), m/z = 539 [M+H], Total run time 3,75 min (pos corto).

- 5 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,99 (brs, 1H).

Ejemplo 170: [5-(5-((2-Dimetilamino-etil)-metil-amino)-metil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



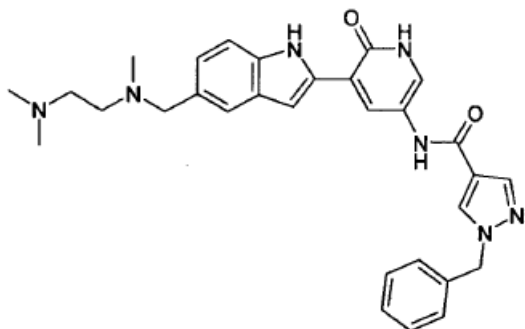
- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 28mg, 24%.

LC/MS: RT = 1,45 min (270nm), m/z = 522 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

- 15 ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 9H), 2,42 (s, 4H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Ejemplo 171: {5-[5-((S)-2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



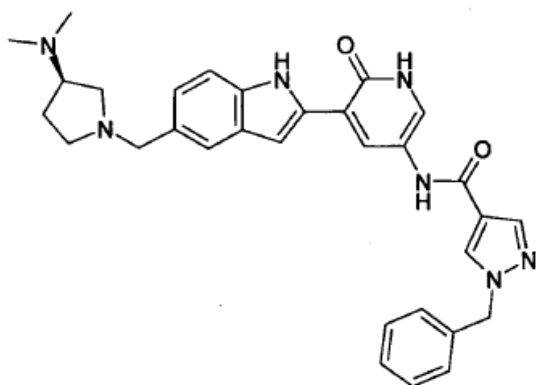
- 20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 58mg, 56%.

LC/MS: RT = 1,68 min (270nm), m/z= 519 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

- 25 ^1H NMR (ds DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (brs, 1H).

Ejemplo 172: {5-[5-HR)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



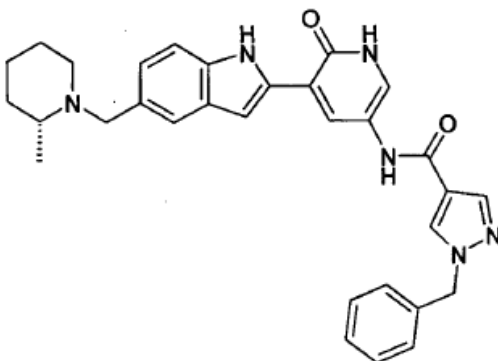
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 42mg, 31%.

5 LC/MS: RT = 1,45 min (270nm), m/z = 534 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,58 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,58 (dd, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 173: {5-[5-((R)-2-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



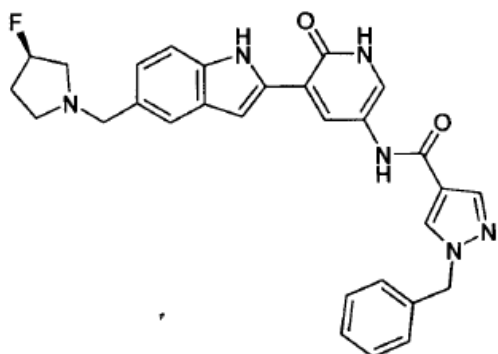
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20mg, 20%.

15 LC/MS: RT = 1,69 min (270nm), m/z = 519 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 174: {5-[5-((R)-3-Fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



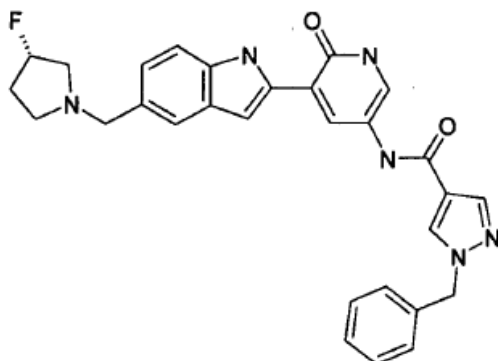
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20mg, 20%.

5 LC/MS: RT = 1,63 min (270nm), m/z = 509 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,77-1,93 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,7-2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0-7,07 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

10 **Ejemplo 175: [5-[5-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



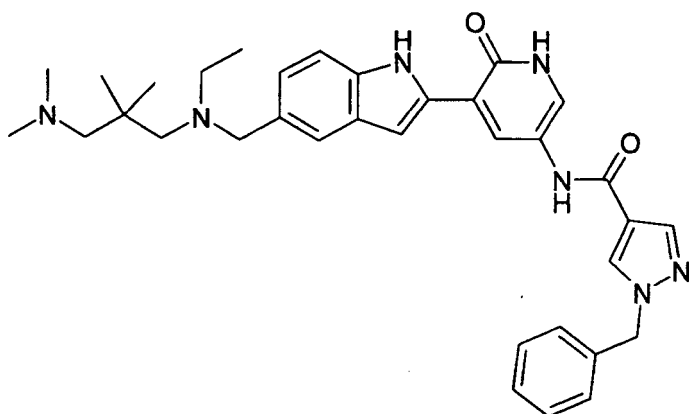
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 76mg, 81%.

15 LC/MS: RT = 1,62 min (270nm), m/z = 509 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,77-1,93 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,7-2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0-7,07 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

20 **Ejemplo 176: [5-(5-[(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



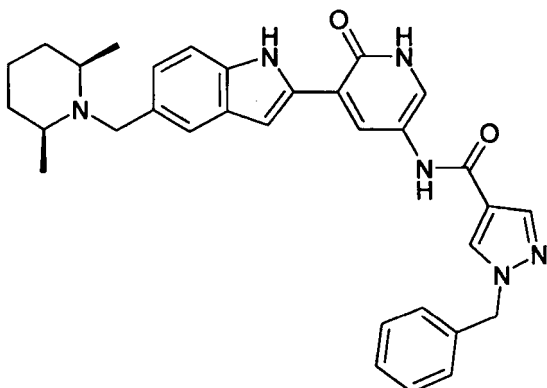
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51.

5 La purificación por trituración con acetonitrilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo, 30mg, 43%.

LC/MS: RT = 1,49 min (270nm), m/z = 580 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,86 (s, 6H), 0,92 (t, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,31 (s, 2H), 2,42 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H)

10 **Ejemplo 177: {5-[5-(*cis*-2,6-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



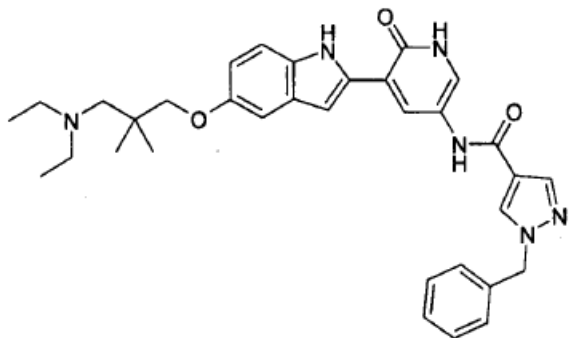
15 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 8, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 51, con la modificación siguiente. La desprotección del compuesto intermedio (8e), terc-butil-éster del ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-[[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, de la manera usual, produjo terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico. Se agitaron DIPEA (153 μl , 0,9 milimoles) y terc-butil-éster del ácido 2-[5-[[1-bencil-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico (0,2 g, 0,3 milimoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (27 μl , 0,36 milimoles) a 0°C y se agitó durante 2 horas más a 0°C. Se añadió gota a gota *cis*-2,6-dimetilpiperidina (118 μl , 0,9 milimoles) a 0°C y se dejó luego que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, seguido por enfriamiento a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (30 ml), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se recogió en metanol (1 ml) y se cargó en una columna SCX 5g. La columna se lavó abundantemente con metanol y se eluyó luego con solución 7N de amoníaco en metanol. El eluyente se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo claro, 120 mg, 53%.

20 La desprotección global de la manera usual proporcionó el compuesto del título que se purificó por trituración con éter dietílico, y se aisló como un sólido amarillo, 20 mg, 24%.

30 LC/MS: RT = 1,72 min (270nm), m/z = 535 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,02 (d, 6H), 1,26 (m, 3H), 1,53-1,60 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

5 **Ejemplo 178: {5-[5-(3-Dietilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



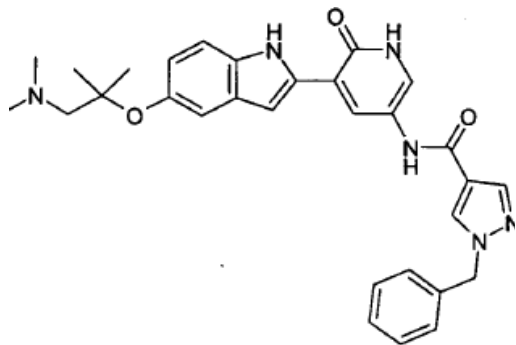
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 50mg, 47%.

10 LC/MS: RT = 1,78 min (270nm), m/z = 567,3 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,90 (t, 6H), 0,95 (s, 6H), 2,35 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

15 **Ejemplo 179: {5-[5-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado, hidrocloreto de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme a la metodología siguiente.

Preparación de hidrocloreto de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina.

25 Se disolvió 2-dimetilamino-2-metil-propan-1-ol como una solución al 80% en agua (10 ml, 9,1 g, 78 milimoles) en tolueno (100 ml) y luego, después de agitar durante 30 minutos, se separó la capa orgánica, se secó sobre Mg_2SO_4 y se concentró después a un volumen de aproximadamente 50 ml. Se añadió a esta solución cloruro de tionilo (95 milimoles, 6,9 ml, 11,3 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. Se añadió tolueno anhidro, y la mezcla se concentró a vacío. Se repitió el proceso tres veces más con tolueno y una vez con isohexano. El residuo obtenido se empastó en dietil-éter, se separó por filtración y se lavó con cantidades abundantes de dietil-éter antes de secarlo a vacío a la temperatura ambiente. El compuesto obtenido era una mezcla del compuesto del título deseado (hidrocloreto de 2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina (70%) y el isómero (2-cloro-1,1-dimetil-etil)-dimetil-amina (30%) por NMR. El rendimiento total fue 5,23 g (49%).

30 Esta mezcla, que contenía 70% del compuesto intermedio deseado y 30% de isómero no deseado se utilizó en el Paso de alquilación subsiguiente sin purificación ulterior, y se obtuvo de este modo una mezcla de dos productos posibles. Estos dos productos se separaron debidamente, antes de la desprotección global, por cromatografía flash

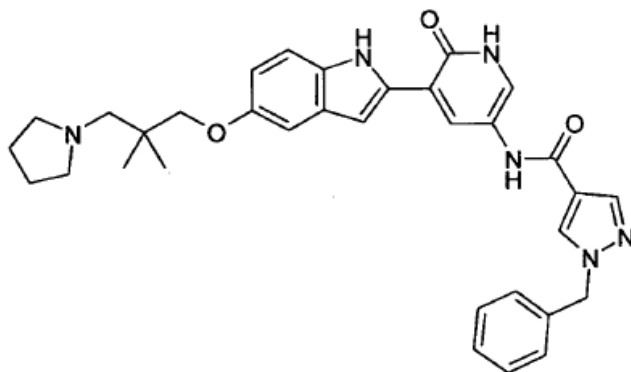
sobre SiO₂ y el producto deseado se eluyó utilizando diclorometano-10% metanol/diclorometano (gradiente). El producto no deseado de esta reacción quedó en la columna.

El compuesto del título se purificó por trituración con dietil-éter, y se aisló como un sólido amarillo, 58 mg, 64%.

LC/MS: RT = 1,65 min (270nm), m/z = 523 [M-H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto neg),

- 5 ¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,21 (s, 6H), 2,34 (s, 6H) 5,41 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,48 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Ejemplo 180: {5-[5-(2,2-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado, 1-(3-cloro-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme a la metodología siguiente.

Preparación de 1-(3-cloro-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina.

- 15 Se agitó cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (0,5 g, 3,2 milimoles) en diclorometano (20 ml) a la temperatura ambiente con trietilamina (0,9 ml, 6,4 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió luego gota a gota pirrolidina (0,32 ml, 3,9 milimoles). Después de la adición, la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, y después de ello la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como un sólido amarillo, 0,576g, 94%.

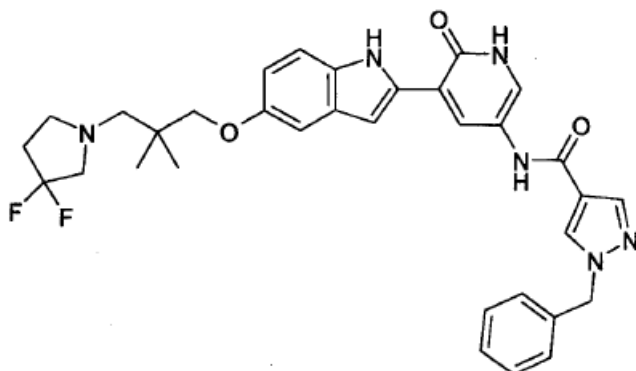
- 20 A este compuesto intermedio, 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona (0,57 g, 3 milimoles) en THF anhidro (20 ml) se añadió lentamente una solución 1M en THF anhidro de hidruro de litio y aluminio (7,5 ml, 7,5 milimoles) a la temperatura ambiente. La solución clara resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente bajo nitrógeno para dar una suspensión turbia. Se añadió cuidadosamente agua (0,3 ml) a la mezcla de reacción, seguido por solución acuosa al 15% p/v de hidróxido de sodio (0,3 ml) y agua (0,9 ml). La reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación ulterior.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 104 mg, 54%.

LC/MS: RT = 1,77 min (270nm), m/z = 565 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto)

- 30 ¹H NMR (d₆DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,2H), 5,40 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Ejemplo 181: (5-[5-[3-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propoxi]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



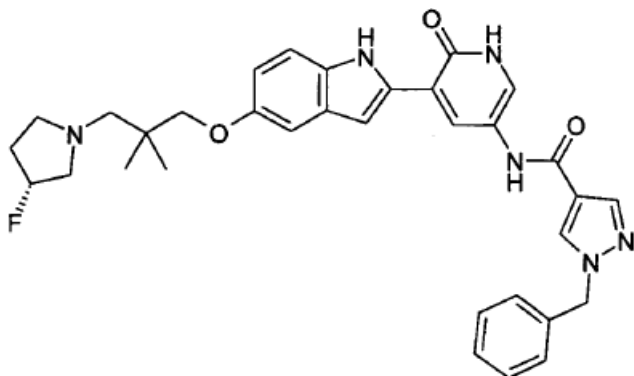
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 180.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 20mg, 10%.

LC/MS: RT = 2,11 min (270nm), m/z = 601 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

- 10 **Ejemplo 182: (5-{5-[3-((R)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



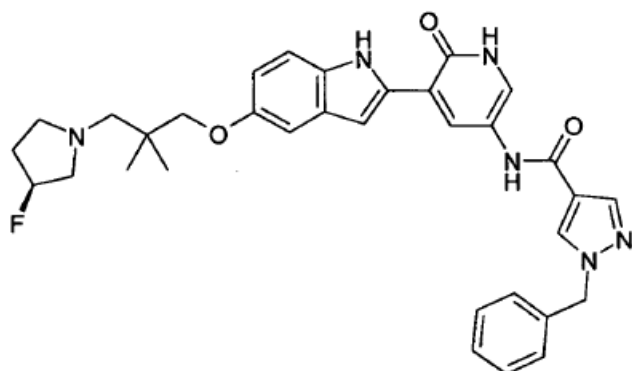
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 180.

- 15 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 30mg, 17%.

LC/MS: RT = 1,56 min (270nm), m/z = 583 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,75-2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,73-2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H)

- 20 **Ejemplo 183: (5-{5-[3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



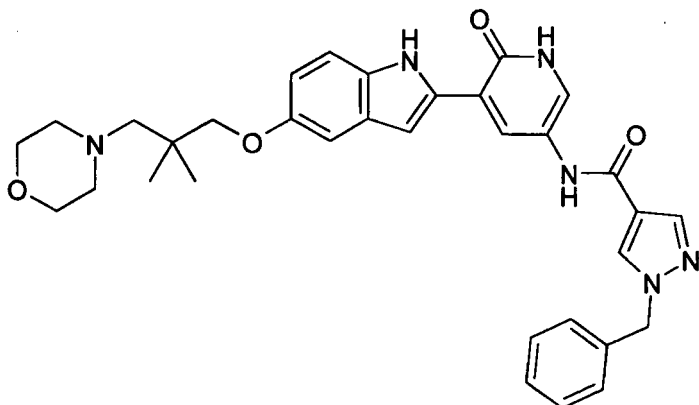
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 180.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 31mg, 18%.

LC/MS: RT = 1,57 min (270nm), m/z = 583 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,77-2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,71-2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (brs, 1H)

- 10 **Ejemplo 184: {5-[5-(2,2-Dimetil-3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 180.

15

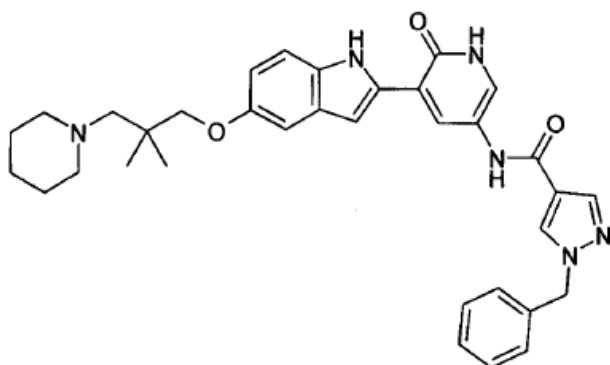
El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 16mg, 18%.

LC/MS: RT = 1,74 min (270nm), m/z = 581 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

20

- Ejemplo 185: {5-[5-(2,2-Dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



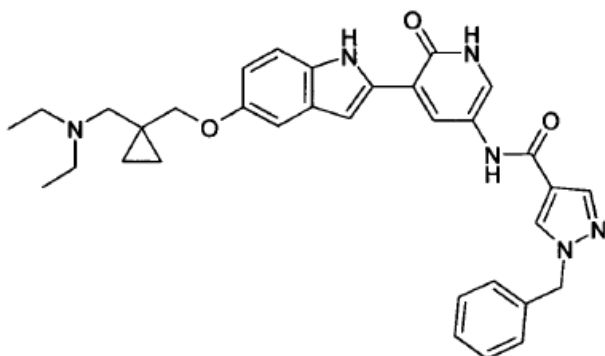
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 180.

- 5 El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 123mg, 64%.

LC/MS: RT = 1,79 min (270nm), m/z = 579 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (corto)

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,94 (s, 6H), 1,30 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

- 10 **Ejemplo 186: {5-[5-(1-Dietilaminometil-ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico**



Preparación de hidrocloreto de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina.

- 15 Se añadió cloruro de oxalilo (12,5 ml, 2 M) en diclorometano a una solución de éster metílico del ácido ciclopropanodiol-1,1-dicarboxílico (2,90 g, 20 milimoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C (hielo/agua) y se agitó la solución. Se añadió DMF (100 μ l) y la solución se agitó durante ~2 horas a la temperatura ambiente, para dar una solución de color amarillo claro. La solución se concentró para dar un semisólido amarillo.

- 20 El semisólido se recogió en THF (20 ml) y se enfrió la solución a 0°C (hielo/agua), añadiéndose luego pirrolidina (6 ml, 71 milimoles) lentamente, después de lo cual la suspensión resultante se agitó durante ~60 minutos. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 75 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (75 ml). La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar éster metílico del ácido 1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico como un aceite de color amarillo/pardo, 2,20 g, 55%.

- 25 Se añadió lentamente solución de hidruro de litio y aluminio (20 ml, 1M) en THF a una solución de éster metílico del ácido 1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico (2,2 g, 11 milimoles) en THF a 0°C (hielo/agua), en atmósfera de nitrógeno, y la solución resultante se agitó durante ~3 horas a la temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C (hielo/agua), y se añadió poco a poco sulfato de sodio decahidratado (4,9 g, 15 milimoles) para dar una suspensión blanca. Se añadió dietil-éter (25 ml) y la suspensión se agitó durante ~18 horas a la temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celita, y los sólidos se lavaron con dietil-éter (2 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron para dar (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol como un aceite amarillo
30 claro, 1,45 g, 84%.

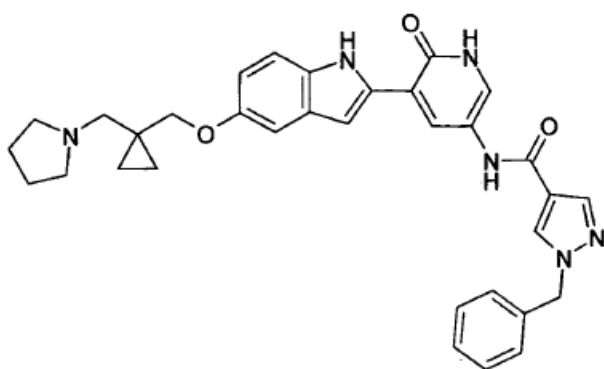
Se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,7 milimoles) a una solución de (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol (1,45 g, 9,3 milimoles) en tolueno (20 ml) para dar una suspensión de color pardo claro. La suspensión se calentó a 110°C, durante ~3 horas, para dar una suspensión de color pardo oscuro. La suspensión resultante se dejó enfriar y se concentró para dar un sólido pardo. La trituración con dietil-éter (40 ml) dio el compuesto intermedio deseado, hidrocloreto de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina como un polvo pardo, 1,6 g, 82%.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 145mg, 58%.

LC/MS: RT = 1.76 min (270nm), m/z = 565.3 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3.75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,60 (t, 2H), 0,95 (t, 6H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Ejemplo187: {6-oxo-5-[5-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropilmetoxi)]-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



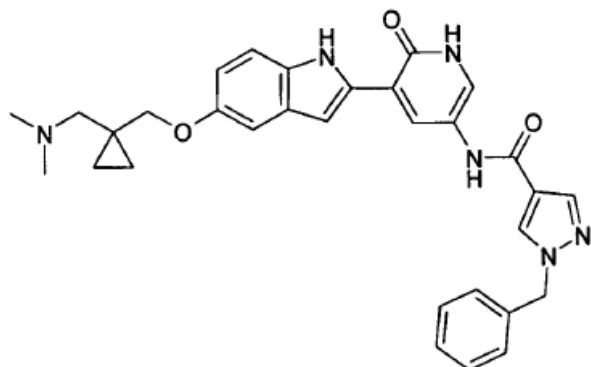
El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 186.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 175mg, 62%.

LC/MS: RT = 1,73 min (270nm), m/z= 563,3 [M+H]. Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,50 (t, 2H), 1,65 (br s, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (br s, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s,1H), 11,95(brs, 1H).

Ejemplo 188 {5-[5-(1-Dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por la ruta reseñada en el Esquema 11, siguiendo los mismos procedimientos experimentales que para el Ejemplo 115. En este caso, el compuesto intermedio cloroalquilado relevante, requerido para el Paso 6, no estaba disponible comercialmente y se sintetizó conforme al protocolo dado para el Ejemplo 186.

El compuesto del título se purificó por trituración con acetonitrilo, y se aisló como un sólido amarillo, 190mg, 66%.

LC/MS: RT = 1,71 min (270nm), m/z= 537,3 [M+H], Tiempo total de ejecución 3,75 min (pos corto).

ES 2 461 799 T3

¹HNMNR (ds DMSO): δ 0,40 (q, 2H), 0,60 (q, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,25 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Procedimientos Generales

- 5 Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se utilizaron sin purificación ulterior. Se obtuvieron disolventes anhidros de fuentes comerciales y se utilizaron sin secado ulterior. La cromatografía flash se realizó utilizando cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (Strata Si-1, 61 A, Phenomenex, Cheshire, Reino Unido o IST Flash II, 54 A, Argonaut, Hengood, Reino Unido). La cromatografía en capa fina se realizó con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Type 60 F₂₅₄. El calentamiento microondas se realizó con un instrumento Biotage Initiator™ 2,0.

- 10 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopia de masas (HPLC-MS) en un equipo Agilent HP1200 de Resolución Rápida con detector de masas 6140 y fuente multimodal con intervalo de rango m/z 150 a 1000 amu o un equipo Agilent HP1100 con detector de masas 1946D y fuente ESI con intervalo de rango m/z 150 a 1000 amu. Las condiciones y métodos indicados a continuación son idénticas para ambas máquinas.

Columna para ejecución en 3,75 min: Gemini 5 μm, C₁₈, 30 mm x 4,6 mm (Phenomenex).

Temperatura: 35°C.

Columna para ejecución en 1,9 min: LunaHST 2,5 μm, C₁₈, 50 x 2 mm (Phenomenex).

Temperatura: 55°C.

- 20 Fase Móvil: A -agua + formiato de amonio 10 milimolar+ ácido fórmico 0,08% (v/v) a pH aprox. 3,5,
B -95% acetonitrilo + 5% A + ácido fórmico 0,08% (v/v).

Volumen de inyección: 2 μl.

Tabla de gradiente del método "corto", ionización positiva (pos) o positiva y negativa (pos/neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (ml/min)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	95	2
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

- 25 Tabla de gradiente del método "super-corto", ionización positiva (pos) o positiva y negativa (pos/neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (ml/min)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7

1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

Detección: detección UV a 230, 254 y 270 nm.

- 5 Los compuestos de la presente invención se caracterizaron también por Resonancia Magnética Nuclear (NMR). El análisis se realizó con un espectrómetro Bruker DPX400 y los espectros NMR del protón se midieron a 400 MHz. La referencia espectral era el desplazamiento químico conocido del disolvente. Los datos NMR del protón se consignan como sigue: desplazamiento químico (δ en ppm, seguido por la multiplicidad, donde s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, dm = doblete de multipletes, ddd = doblete de dobletes dobles, td = triplete de dobletes, qd = cuartete de dobletes y br = ancho, y finalmente la integración.
- 10 Algunos compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa. Las cromatografías se realizaron en un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna Gemini® 5 μ m C₁₈(2), 100 mm x 20 mm de Odiámetro interior, de Phenomenex, que operaba a una tasa de flujo de 20 cm³ min⁻¹ con detección por red de diodos UV (210-400 nm) y recogida dirigida por masa. Los gradientes utilizados para cada compuesto se muestran en la Tabla 1.
- 15 A pH 4: Disolvente A = acetato de amonio 10 mM en agua de grado HPLC + ácido fórmico 0,08% v/v. Disolvente B = acetonitrilo 95% v/v de grado HPLC + disolvente A 5% v/v + ácido fórmico 0,08 v/v.
- A pH 9: Disolvente A = acetato de amonio 10 mM en agua de grado HPLC + solución de amoniaco 0,08% v/v. Disolvente B = acetonitrilo 95% v/v de grado HPLC + disolvente A 5% v/v + ácido fórmico 0,08 v/v.
- 20 El espectrómetro de masas era un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000, que operaba en modos de ionización por electrospray iónico positivo o negativo, con un intervalo de barrido por peso molecular de 150 a 1000.
- Los nombres químicos IUPAC se generaron utilizando AutoNom Estándar.
- Protocolos de Ensayo
- (i) Ensayo Enzimático CHK1
- 25 Los ensayos para la actividad de la quinasa CHK1 se llevaron a cabo por monitorización de la fosforilación de un péptido sintético Chktide con la secuencia de aminoácidos KKKVSRSGLYRSPSPENLNRP. La mezcla de ensayo que contenía el inhibidor y la enzima CHK1 se mezcló en una placa de microtitulación en un volumen final de 50 μ l y se incubó durante 40 minutos a 30°C.
- 30 La mezcla de ensayo contenía ATP 0,01 mM sin marcar, 0,5 μ Ci ³³P- γ -ATP, Chktide 14,8 μ M, 0,1 mg/ml PSA, HEPES-NaOH 50 mM de pH 7,5 y enzima His-CHK1 12,5 nM (Invitrogen). La reacción se paró por adición de 50 μ l de ácido fosfórico 50 mM. Se transfirieron 90 μ l de la mezcla a una placa de filtración MAPHNOB multi-screen de 96 pocillos pre-humidificada (Millipore) y se filtró en un colector de vacío. La placa del filtro se lavó con tres adiciones sucesivas de 200 μ l de ácido fosfórico 50 mM y luego con 100 μ l de metanol. La placa de filtración se secó durante 10 min a 65°C, se añadió centelleador y el péptido fosforilado se cuantificó en un contador de centelleo (Trilux, PerkinElmer).
- 35 Los compuestos testados en el ensayo anterior se asignaron a uno de tres intervalos de actividad, a saber A = CI₅₀ < 100 nM, B = CI₅₀ > 100 nM y < 500 nM, o C = CI₅₀ > 500 nM y < 1500 nM como se indica en la tabla siguiente.

Tabla de Actividades de la Enzima CHK1

Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
1	A	95	A
2	B	96	A
3	C	97	A
4	A	98	A
5	B	99	A
6	B	100	A
7	C	101	A
8	B	102	A
9	A	103	A
10	A	104	A
11	A	105	A
12	B	106	A
13	A	107	A
14	B	108	A
15	A	109	A
16	A	110	B
17	C	111	A
18	C	112	A
19	B	113	A
20	A	114	A
21	A	115	A

22	A	116	A
23	A	117	A
24	A	118	A
25	B	119	A
26	A	120	A
27	A	121	A
28	A	122	A
29	A	123	A
30	B	124	A
31	A	125	A
32	B	126	A
33	B	127	A
34	C	128	A
35	A	129	A
36	B	130	A
37	A	131	A
38	A	132	A
39	A	133	A
40	A	134	A
41	A	135	A
42	A	136	A
43	A	137	A
44	A	138	A
45	A	139	A
46	A	140	A
47	A	141	A
48	A	142	A
49	A	143	A
50	A	144	A
51	A	145	A
52	A	146	A
53	A	147	A
54	A	148	A
55	A	149	A
56	A	150	A

ES 2 461 799 T3

57	A	151	A
58	A	152	A
59	A	153	A
60	A	154	C
61	A	155	A
62	A	156	A
63	A	157	A
64	A	158	A
65	A	159	A
66	A	160	B
67	A	161	A
68	A	162	A
69	A	163	A
70	A	164	A
71	A	165	A
72	A	166	A
73	A	167	A
74	A	168	A
75	A	169	A
76	A	170	A
77	A	171	A
78	A	172	A
79	A	173	A
80	A	174	A
81	A	175	A
82	A	176	A
83	A	177	A
84	A	178	A
85	A	179	A
86	A	180	A
87	A	181	A
88	A	182	A
89	A	183	A
90	A	184	A
91	A	185	A
92	A	186	A
93	A	187	A
94	A	188	A

(ii) Ensayo Celular de CHK1 -Ensayo CE50de Gemcitabina

El ensayo CE50de gemcitabina se desarrolló como un método rápido para cribado de los inhibidores de CHK1 a fin de determinar su actividad celular relativa. Este ensayo utiliza una característica del efecto de los inhibidores de CHK1 sobre la toxicidad de la gemcitabina. En ausencia de un inhibidor de CHK1, la gemcitabina actúa predominantemente como un anti-metabolito e induce por tanto muy poca muerte celular, incluso a concentraciones altas. Ésta puede ser tan alta como 70-80% de supervivencia a concentraciones superiores a 1 µM. En cambio, en presencia de un inhibidor de CHK1, el mecanismo de acción de la gemcitabina cambia a un modo de acción citotóxico más clásico. Por ejemplo, la fracción de células que sobreviven puede reducirse a alrededor de 30% e inferior.

- 5
- 10 Las concentraciones de gemcitabina pueden seleccionarse de tal modo que en ausencia de un inhibidor de CHK1, no tengan ningún efecto sobre la supervivencia celular, pero en presencia de un inhibidor de CHK1 son altamente citotóxicas. Se extendieron en placas 10.000 células HT29 por pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejó que se agregaran a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂ durante 18 horas. Se titularon luego los inhibidores de CHK1 en presencia de gemcitabina 10, 15 y 20 nM durante 72 horas y se determinó la CE50por tinción con sulforrodamina B (SR^B) y determinación de la absorbancia a 540 nm.
- 15

Los compuestos se testaron en el ensayo anterior en presencia de gemcitabina a 10 nM, y se asignaron a uno de dos intervalos de actividad, a saber A = CE50< 100 nM o B = CE50> 100 nM y < 500 nM como se indica en la tabla siguiente.

Tabla de Actividades Celulares de CHK1

Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
20	8	171	A
38	8	173	A
49	A	176	8
52	A	177	A
71	A	178	A
78	A	179	A
87	A	180	A
120	A	185	A
166	A	186	A

20

(iii) Xenoinjerto de HT29 en el Ratón Lampiño

Se implantaron subcutáneamente 5 x 10⁶ células HT29 en los ijares de ratones *lampiños* Balb-c. Después de alcanzar aproximadamente 100 mm³, los animales se distribuyeron aleatoriamente en grupos de control y tratamiento. Los animales se dosificaron dos veces por semana con gemcitabina en dosis baja (10 mg/kg), a saber los días 1, 4, 8, y 11, y en caso indicado con compuesto a su dosis máxima tolerada (MTD) 24 y 30 horas después de la dosis de gemcitabina. Se determinó el volumen del tumor tres veces por semana por medida con calibrador. En los animales de control se dosificó vehículo en lugar de ingrediente activo.

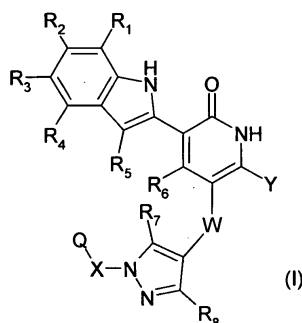
25

Fig. 1 muestra los resultados de la potenciación *in vivo* del compuesto del Ejemplo 20 en combinación con gemcitabina. Protocolo de dosificación: Gemcitabina 10 mg/kg i.p. los días 1, 4, 8 y 11 (cuadrados) o gemcitabina 10 mg/kg i.p. más Ejemplo 20 a 30 mg/kg i.v. 24 y 30 horas después de gemcitabina (triángulos). Se dosificó vehículo (círculos) en lugar de ingrediente activo en los animales de control. Los volúmenes de tumor se determinaron por medida con calibrador tres veces por semana.

30

REIVINDICACIONES

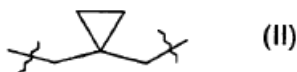
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- 5 R_1 , R_2 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino y dimetilamino;
- R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_1 - C_3 alquilo, fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, hidroxio- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alcoxi, hidroxio- $(C_1$ - $C_3)$ -alcoxi, $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, $-C(=O)OH$, carboxio- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, o $-C(=O)-NH-R_{13}$;
- 10 Alk es un radical C_1 - C_6 alquilenos divalente de cadena lineal o ramificada;
- R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, o C_1 - C_3 alcoxi;
- X es un radical C_1 - C_3 alquilenos divalente de cadena lineal, sustituido opcionalmente en uno o más carbonos por R_9 y/o R_{10} ;
- R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente de metilo, hidroxilo, o fluoro;
- 15 R_{11} es hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, y
- R_{12} es C_1 - C_3 alquilo o hidroxio- $(C_1$ - $C_6)$ -alquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente en la porción alquilo por fenilo, C_1 - C_3 alcoxi- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, halo- $(C_1$ - $C_4)$ -alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, metilsulfonil- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo o $-N(R_{18})-R_{19}$;
- R_{13} es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, o un radical de fórmula $-Alk-N(R_{14})-R_{15}$;
- 20 R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo, o fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo;
- o R_{11} y R_{12} , o R_{14} y R_{15} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos respectivamente, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
- W se selecciona de $-C(=O)-N(R_{16})-$ o $-N(R_{17})-C(=O)-$;
- 25 R_{16} o R_{17} se selecciona de hidrógeno, C_1 - C_3 -alquilo, o fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo;
- R_{18} y R_{19} se seleccionan de hidrógeno, C_1 - C_3 -alquilo, o fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, o R_{18} y R_{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos respectivamente, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;
- 30 Y es hidrógeno, C_1 - C_3 -alquilo, C_1 - C_3 -alcoxi, o halo; y
- Q se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde R_3 o R_4 se selecciona de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, u $-O-Alk-(R_{11})-R_{12}$, en donde R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de piperidina, morfolina, o piperazina, constituido opcionalmente con C_1 - C_3 alquilo, hidroxio- $(C_1$ - $C_3)$ alquilo o fluoro; o
- 35 en donde R_3 o R_4 se selecciona de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, u $-O-Alk-(R_{11})-R_{12}$, en donde R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de metilo y etilo, o R_{11} es metilo o etilo y R_{12} es $-N(R_{18})-R_{19}$, en donde R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente de metilo y etilo.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Alk es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ o es un radical divalente de fórmula (II):



4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son todos ellos hidrógeno, o R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y R_6 son todos ellos hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Y es hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde W es $-\text{NH-C}(=\text{O})-$, en donde el grupo carbonilo está enlazado al anillo de pirazol.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_7 y R_8 son ambos hidrógeno.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde X es $-\text{CH}_2-$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde Q es fenilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto según la reivindicación 9 en donde el sustituyente o sustituyentes en el anillo fenilo se selecciona(n) de metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro, o ciano.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde Q es ciclohexilo o pirid-3-ilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

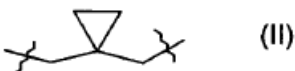
R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son todos ellos hidrógeno;

Y es hidrógeno o metilo;

W es $-\text{NH-C}(=\text{O})-$ en donde el grupo carbonilo está enlazado al anillo de pirazol;

R_3 es $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{-R}_{12}$, $-\text{Alk-N}(\text{R}_{11})\text{-R}_{12}$, u $-\text{O-Alk}(\text{R}_{11})\text{-R}_{12}$;

R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene no más de tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno; o R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de metilo y etilo; o R_{11} es metilo o etilo y R_{12} es $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{-R}_{19}$ en donde R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente de metilo y etilo; Alk es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ o es un radical divalente de fórmula (II):



X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; y

Q es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, fluoro- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi, fluoro- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxi, halo, y ciano.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 en donde R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de piperidina, morfolina, o piperazina, sustituido opcionalmente con $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo o fluoro.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,

- {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 5 {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 10 {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-((*R*)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 5-[5-((*S*)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-((*R*)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 15 [5-(5-[[3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil]-etil-amino]-metil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 20 {5-[5-(3-dietilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(2,2-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 25 {5-[5-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- {5-[5-(1-dietilaminometil-ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida del ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y que contiene también opcionalmente un agente citotóxico o citostático.
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento del cáncer, opcionalmente en combinación con radioterapia o quimioterapia, o para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

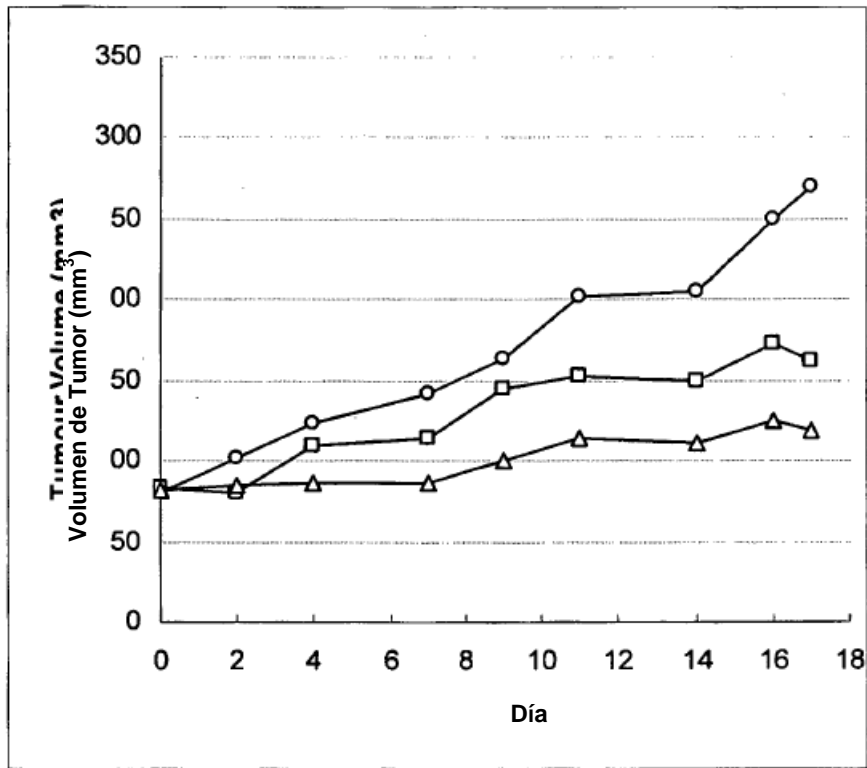


FIG. 1