

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 104**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/08</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/455</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11306144 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2518067**

54 Título: **Derivados de N-[(1H-pirazol-1-il)aril]-1H-indol o 1H-indazol-3-carboxamida y sus aplicaciones en terapéutica como antagonistas de P2Y12**

30 Prioridad:

**29.04.2011 FR 1153659**

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

**17.06.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54 rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BADORC, ALAIN;  
BOLDRON, CHRISTOPHE;  
DELESQUE, NATHALIE;  
FOSSEY, VALÉRIE;  
LASSALLE, GILBERT y  
YVON, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 469 104 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 N-[(1H-pirazol-1-il)aril]-1H-indol o 1H-indazol-3-carboxamida y sus aplicaciones en terapéutica como antagonistas de P2Y12

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de N-[(1H-pirazol-1-il)aril]-1H-indol o 1H-indazol-3-carboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos según la presente invención son antagonistas reversibles del receptor purinérgico P2Y12. Estos compuestos son anti-agregantes plaquetarios, que ejercen un potente efecto anti-trombótico. Se pueden utilizar para el tratamiento y la profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o restenosis.

10 En el mundo industrial, las complicaciones médicas asociadas a la aparición de una trombosis representan una de las principales causas de mortalidad. Algunos ejemplos de patologías asociadas al desarrollo de una trombosis incluyen el infarto agudo de miocardio, la angina (de pecho) inestable y la angina estable crónica, los ataques isquémicos pasajeros, los accidentes vasculares cerebrales, la enfermedad vascular periférica, la pre-eclampsia y la eclampsia, la trombosis venosa profunda, las embolias (cerebral, pulmonar, coronaria, renal ..), la coagulación intravascular diseminada, o la púrpura trombótica trombocitopénica. Existen igualmente riesgos o complicaciones trombóticas y restenóticas durante y después de procedimientos quirúrgicos invasivos, tales como la angioplastia, endarterectomía carotídea, puente aorto-coronario por injerto, o también la colocación de stents o prótesis endovasculares.

20 Las trombosis arteriales pueden sobrevenir después de una lesión de la pared de un vaso o de una rotura de una placa de aterosclerosis. Las plaquetas juegan un papel esencial en la formación de estas trombosis. Las plaquetas pueden ser activadas bien por los mediadores liberados en la circulación sanguínea por las células circulantes o por células endoteliales deterioradas presenten a los largo de la pared del vaso, bien por las moléculas trombógenas de la matriz sub-endotelial - como el colágeno - expuestas en las lesiones vasculares. Además, las plaquetas pueden igualmente ser activadas en condiciones de flujo sanguíneo con tensión de cizalla elevada que se encuentra en los vasos con estenosis. Después de activación, las plaquetas circulantes se adhieren y se acumulan a nivel de la lesión vascular para formar un trombo. Durante este proceso, los trombos generados pueden ser suficientemente voluminosos para bloquear en parte o completamente la circulación sanguínea en el vaso.

25 En las venas, los trombos pueden formarse también a nivel de zonas de estasis o de circulación sanguínea ralentizada. Por su naturaleza, estos trombos venosos pueden producir coágulos que se desplazan en el sistema vascular. Estos coágulos son entonces capaces de bloquear la circulación sanguínea en los vasos más distantes, tales como la arteria pulmonar o coronaria.

30 Numerosos estudios han demostrado que la adenosina 5'-difosfato (ADP) es un mediador capital de la activación y la agregación plaquetaria, que juega un papel clave en la iniciación y la progresión de la formación de un trombo (Maffrand et al, *Thromb. Haemostas.* (1988) 59, 225-230; Herbert et al, *Arterioscl. Thromb.* (1993) 13, 1171-1179).

35 La ADP es liberada en la circulación por los glóbulos rojos lesionados y las células endoteliales de la pared aterosclerosa, y más específicamente secretada por las plaquetas activadas en donde la ADP es almacenada en los gránulos densos a una concentración muy elevada. La agregación plaquetaria inducida en la ADP está provocada por su unión a dos receptores purinérgicos específicos, expresados sobre la membrana celular de las plaquetas humanas: P2Y1 y P2Y12. El receptor P2Y1, acoplado a la estimulación de la PLC $\beta$  a través de G $\alpha_q$ , es responsable de la movilización de las reservas internas de calcio, del cambio de forma de las plaquetas, y de una agregación transitoria en la ADP. El receptor P2Y12, acoplado a la inhibición de la adenilciclase a través de G $\alpha_i2$  y a la activación de la PI-3 quinasa, es responsable de la amplificación de las respuestas y de la estabilización de la agregación (Gachet, *Thromb. Haemost.* (2001) 86, 222-232; Andre et al, *J. Clin. Invest.* (2003) 112, 398-406). La utilización de ratones transgénicos P2Y1 $^{-/-}$  (Gachet et al, *J Clin Invest* (1999) 104, 1731-1737; Gachet et al, *Circulation* (2001) 103, 718-723; Gachet et al, *Haematologia* (2002) 87, 23) y P2Y12 $^{-/-}$  (Conley et al, *Nature* (2001) 409, 202-207) a permitido poner en evidencia la importancia de estos dos receptores en el desarrollo de las trombosis in vivo. En el ser humano, los déficit genéticos sobre P2Y12 se han descrito que están asociados a un fenotipo hemorrágico y a una alteración pronunciada de la agregación plaquetaria inducida en la ADP (Kanakura et al, *J Thromb Haemost.* (2005) 3, 2315-2323).

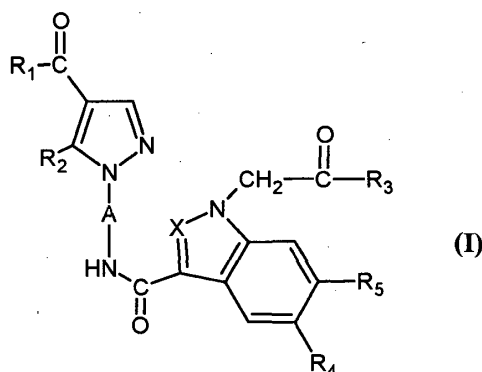
50 La utilización del Clopidogrel en clínica humana ha proporcionado la prueba de que el bloqueo del receptor P2Y12 pos un antagonista representa una estrategia terapéutica clave en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El Clopidogrel es un profármaco de la familia de las tienopiridinas cuyo metabolito activo se une de forma covalente al receptor P2Y12, conduciendo a una inhibición irreversible de la actividad plaquetaria in vivo. (Savi et al, *Biochem Biophys Res Commun* (2001) 283, 379-383; Savi et al, *Proc Natl Acad Sci* (2006) 103, 11069-11074). Esta molécula había mostrado inicialmente su eficacia en varios ensayos clínicos reduciendo el riesgo de accidentes cardiovasculares en pacientes de riesgo ("A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)" CAPRIE steering committee *Lancet* (1996) 348, 1329-1339; "The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE). Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with

Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation" CURE steering committee N Engl J Med (2001) 345, 7, 494-502).

El documento WO 2009/080226 describe derivados del pirazol y su utilización como antagonistas del receptor P2Y12.

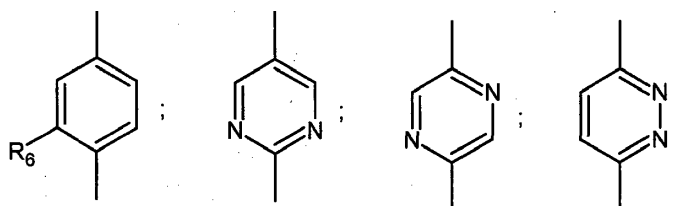
- 5 Se han descrito antagonistas sintéticos del receptor P2Y12 que presentan una actividad anti-plaquetaria y anti-trombótica. Sin embargo, la necesidad de nuevos antagonistas que posean propiedades superiores subsiste, especialmente la necesidad de antagonistas reversibles que presenten una mejor relación beneficio sobre riesgo.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



10 en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 15 • R<sub>2</sub> representa un grupo Alk;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxí o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un fenilo, un grupo Alk, un grupo OAlk o un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo Alk;
- 20 • R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un grupo -COOAlk o un grupo -CONH<sub>2</sub>;
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>8</sub> representa:
  - a) un átomo de hidrógeno;
  - b) un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido con:
    - (i) un hidroxí;
    - (ii) un grupo OAlk;
- 25

- (iii) un grupo  $-NR_9R_{10}$ ;
  - (iv) un heterocicloalquilo( $C_3-C_6$ ) no sustituido o sustituido con un alquilo( $C_1-C_4$ ) o con un grupo  $-COOAlk$ ;
  - (v) un heteroarilo no sustituido o sustituido con un alquilo( $C_1-C_4$ );
- 5 c) un cicloalquilo( $C_3-C_7$ );
- d) un heterocicloalquilo( $C_3-C_6$ ) no sustituido o sustituido con un alquilo( $C_1-C_4$ ), un grupo  $-COOAlk$  o con uno o dos oxo;
- e) un grupo  $-SO_2Alk$ ;
- 10 • o bien  $R_7$  y  $R_8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo, saturado o insaturado, mono- o policíclico, condensado o con enlaces puente, que comprende de 4 a 10 eslabones y que puede contener uno, dos o tres otros átomos de nitrógeno u otro heteroátomo elegido entre el átomo de oxígeno o de azufre; estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:
- a) un átomo de halógeno;
- 15 b) un hidroxilo;
- c) un grupo  $-OR_{11}$ ;
- d) un oxo;
- e) un grupo  $-NR_9R_{10}$ ;
- f) un grupo  $-NR_{12}COR_{13}$ ;
- 20 g) un grupo  $-NR_{12}COOR_{13}$ ;
- h) un grupo  $-COR_{13}$ ;
- i) un grupo  $-COOR_{13}$ ;
- j) un grupo  $-CONR_{14}R_{15}$ ;
- k) un cicloalquilo( $C_3-C_7$ ) no sustituido o sustituido con un hidroxilo o con un alquilo( $C_1-C_4$ );
- 25 l) un heterocicloalquilo( $C_3-C_6$ ) no sustituido o sustituido con uno o dos oxo;
- m) un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo  $Alk$  o un grupo  $OAlk$ ;
- n) un piridinilo;
- 30 o) un alquilo( $C_1-C_4$ ) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:
- (i) un átomo de halógeno;
- (ii) un hidroxilo;
- (iii) un grupo  $-OR_{11}$ ;
- (iv) un grupo  $-NR_9R_{10}$ ;
- 35 (v) un grupo  $-NR_{12}COR_{13}$ ;
- (vi) un grupo  $-COOR_{13}$ ;
- (vii) un grupo  $-CONR_{14}R_{15}$ ;
- (viii) un grupo  $-SO_2Alk$ ;
- (ix) un cicloalquilo( $C_3-C_7$ );
- 40 (x) un heterocicloalquilo( $C_3-C_6$ );

(xi) un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk o un grupo OAlk;

(xii) un heteroarilo no sustituido o sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 5 • R<sub>11</sub> representa un grupo Alk, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH o un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OAlk;
- R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>13</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);
- 10 • o bien R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperazin-1-ilo;
- Alk representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o estar salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de bromo, cloro, flúor o yodo.

Por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

Por alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se entiende un radical bivalente de uno a cuatro átomos de carbono tal como el radical metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno.

Por alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se entiende un átomo alcoxi lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi.

Por cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), se entiende un radical carbonado ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 Por heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), se entiende un ciclo saturado, monocíclico, que comprende de 3 a 6 eslabones y uno a varios heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Como ejemplo, un heterocicloalquilo puede ser una aziridina, una azetidina, una pirrolidina, una morfolina, una piperazina, una piperidina, una imidazolidina, una pirazolidina, una tiomorfolina, un oxetano, un tetrahidrofurano, un tetrahidro-2H-pirano, un tetrahidrotiofeno .

35 Por heteroarilo, se entiende un sistema aromático monocíclico que comprende 5 a 6 eslabones, y que comprende de uno a varios heteroátomos tales como los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar en forma de N-óxidos. Como ejemplo de heteroarilos monocíclicos se pueden citar tiazol, tiadiazol, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, pirrol, pirazol, pirimidina, piridazina y la pirazina.

40 Por heterociclo, saturado o insaturado, mono- o policíclico, condensado o con enlaces puente, que comprende de 4 a 10 eslabones se entiende un heterocicloalquilo tal como, por ejemplo, una aziridina, una azetidina, una pirrolidina, una piperidina, una piperazina, una morfolina, una tiomorfolina, así como, por ejemplo, los heterociclos siguientes: octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, octahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazina.

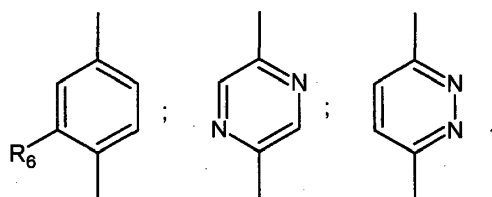
Según la presente invención, se distingue:

- los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_3$  representa un hidroxilo (referenciado IA) y los otros sustituyentes A, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I);
- los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_3$  representa un grupo  $-NR_7R_8$  (referenciado IB) y los otros sustituyentes A, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I);

en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



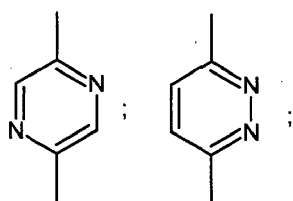
- X representa un grupo  $-CH-$  o un átomo de nitrógeno;
- $R_1$  representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
- $R_2$  representa un radical metilo;
- $R_3$  representa un hidroxilo o un grupo  $-NR_7R_8$ ;
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;
- $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo  $-CONH_2$ ;
- $R_7$  representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- $R_8$  representa:
  - a) un átomo de hidrógeno;
  - b) un radical metilo, un 2-hidroxietilo, un 3-hidroxipropilo, un 2-metoxietilo, un 2-(metilamino)etilo, un 2-(dimetilamino)etilo, un 2-(dimetilamino)propilo, un 2-(dimetilamino)-1-metiletilo, un 2-(dimetilamino)-2-metilpropilo, un 3-(dimetilamino)propilo, un (1-metilpiperidin-3-il)metilo, un tetrahidrofuran-3-ilmetilo, un tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un 2-furilmetilo, un (3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilo, un 1-(1H-tetrazol-5-il)etilo, un 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, un 2-(1H-imidazol-1-il)etilo;
  - c) un ciclopropilo;
  - d) un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, un pirrolidin-3-ilo, un 1-metilpirrolidin-3-ilo, un 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, un piperidin-3-ilo, un 1-metilpiperidin-3-ilo, un 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo, un 1-metilpiperidin-4-ilo;
  - e) un grupo metilsulfonilo;
- o bien  $R_7$  y  $R_8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre: azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, octahidropirrolo[3,4-b]pirrol, octahidropirrolo[3,4-c]pirrol, octahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazina. estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:

- a) un átomo de flúor;  
 b) un hidroxio;  
 c) un radical metoxi, un 2-hidroxietoxi, un 2-metoxietoxi;  
 d) un oxo;  
 5 e) un grupo amino, un metilamino, un dimetilamino;  
 f) un grupo acetamido;  
 g) un grupo (terc-butoxicarbonil)amino, un (terc-butoxicarbonil)(metil)amino;  
 h) un grupo acetilo;  
 i) un grupo metoxicarbonilo, un terc-butoxicarbonilo;  
 10 j) un grupo dimetilcarbamoilo, un ciclopropilcarbamoilo, un ciclobutilcarbamoilo;  
 k) un radical ciclopropilo, un ciclobutilo, un 2-hidroxiciclopentilo;  
 l) un oxetan-3-ilo, un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, un piperidin-1-ilo, un morfolin-4-ilo;  
 m) un 4-fluorofenilo;  
 n) un piridin-2-ilo;  
 15 o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-acetamidoetilo, 2-[acetil(metil)amino]etilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 2-(isopropilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, un 2-(metilsulfonil)etilo, ciclopropilmetilo, pirrolidin-1-ilmétilo, tetrahidrofuran-2-ilmétilo, 2-tienilmétilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metoxibencilo, un 3-fluoro-4-metoxibencilo, piridin-4-ilmétilo, (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (5-metilisoxazol-3-il)metilo;

en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

- 25 Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:

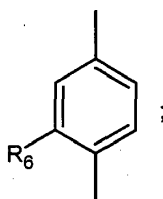


- X representa un grupo -CH-;
- R<sub>1</sub> representa un radical n-propilo;
- 30 • R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxio o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;
- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- 35 • R<sub>8</sub> representa:

- b) un radical metilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 2-metoxietilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)propilo, 2-(dimetilamino)-2-metilpropilo, 3-(dimetilamino)propilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, 2-furilmetilo, (3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilo, 1-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo;
- 5 c) un ciclopropilo;
- d) un 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo;
- o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre: una azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan; estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:
- 10 b) un hidroxilo;
- c) un radical metoxi;
- d) un oxo;
- 15 h) un grupo acetilo;
- i) un grupo metoxicarbonilo;
- j) un grupo dimetilcarbamoilo;
- k) un radical ciclobutilo;
- l) un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo; m) un 4-fluorofenilo;
- 20 o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-(isopropilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 4-fluorobencilo, 3-fluoro-4-metoxibencilo, piridin-4-ilmetilo, (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo;
- 25 en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- A representa un radical aromático bivalente:



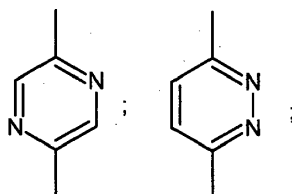
- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- 30
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
  - R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
  - R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;
  - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;
- 35
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;
  - R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;
  - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;



- R<sub>8</sub> representa:
    - b) un radical metilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)-1-metiletilo, (1-metilpiperidin-3-il)metilo, 2-(1H-imidazol-1-il)etilo;
    - d) un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo;
    - e) un grupo metilsulfonilo;
  - o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre:
    - a) un átomo de flúor;
    - b) un hidroxilo;
    - c) un 2-hidroxietoxi, un 2-metoxietoxi;
    - d) un oxo;
    - e) un grupo amino, un metilamino, un dimetilamino;
    - f) un grupo acetamido;
    - g) un grupo (terc-butoxicarbonil)amino, un (terc-butoxicarbonil)(metil)amino;
    - i) un grupo metoxicarbonilo, un terc-butoxicarbonilo;
    - j) un grupo dimetilcarbamoilo, un ciclopropilcarbamoilo, un ciclobutilcarbamoilo;
    - k) un radical ciclopropilo, un ciclobutilo, un 2-hidroxiciclopentilo;
    - l) un oxetan-3-ilo, un morfolin-4-ilo;
    - n) un piridin-2-ilo;
    - o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-acetamidoetilo, 2-[acetil(metil)amino]etilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-(metilsulfonil)etilo, ciclopropilmetilo, pirrolidin-1-iletilo, 2-tienilmetilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metoxibencilo, (5-metilisoxazol-3-il)metilo;
- en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

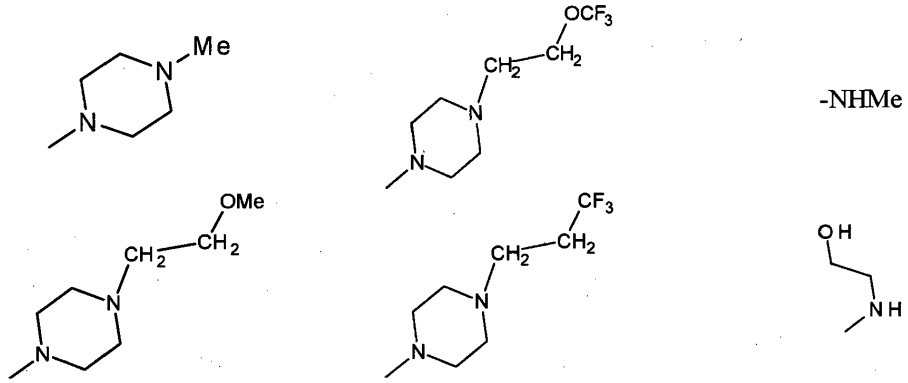
Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:

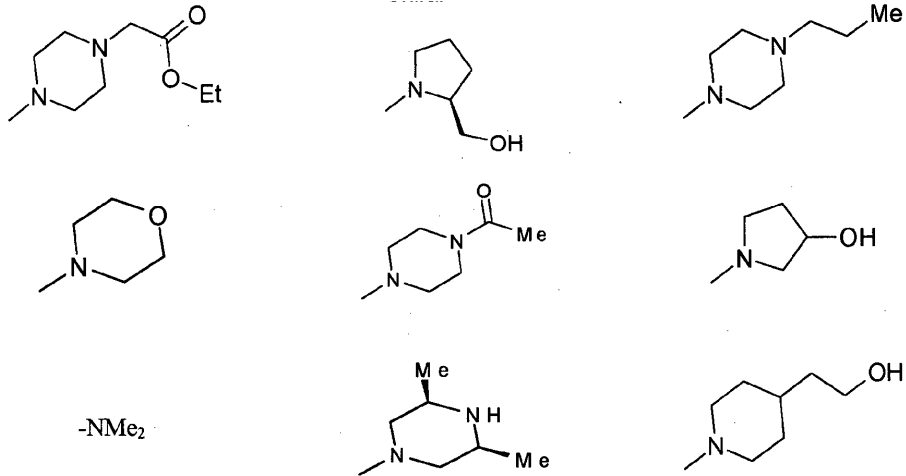


- X representa un grupo -CH-;
- R<sub>1</sub> representa un radical n-propilo;

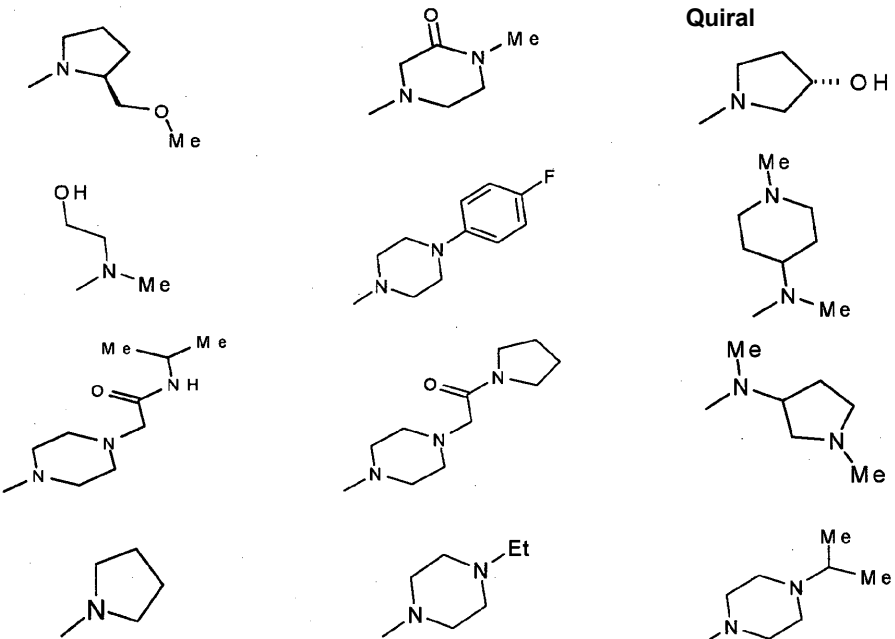
- R2 representa un radical metilo;
- R3 representa un hidroxi o un grupo -NR7R8 elegido entre:

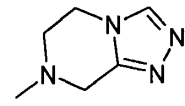
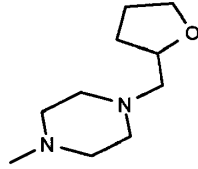
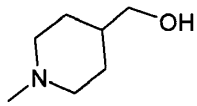
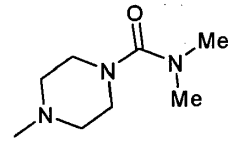
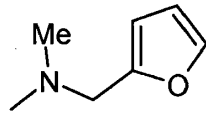
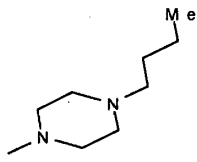


Quiral

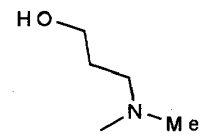
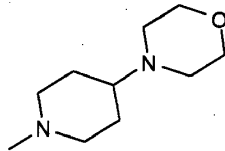
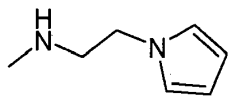
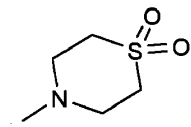
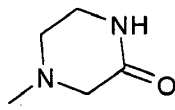
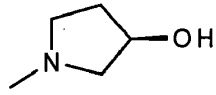


Quiral

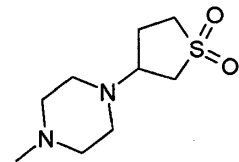
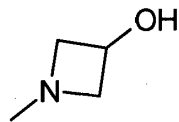
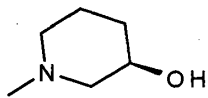




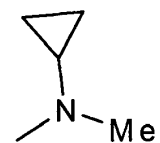
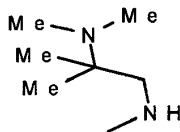
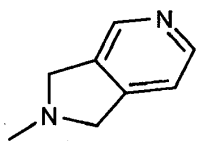
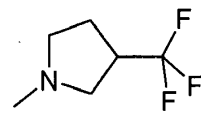
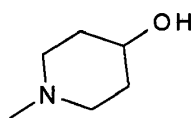
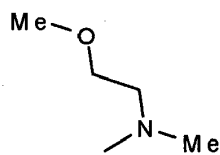
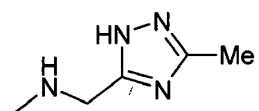
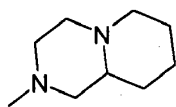
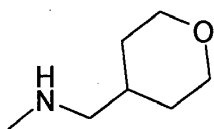
Quiral

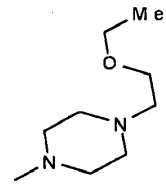
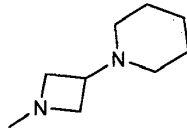
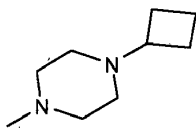
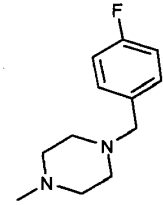
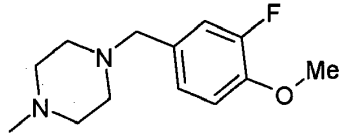
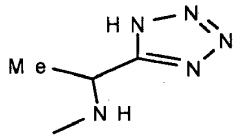
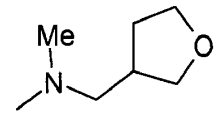
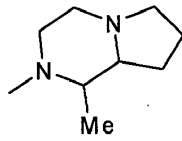
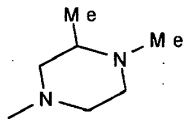


Quiral

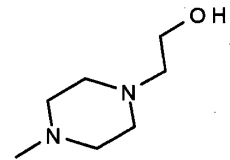
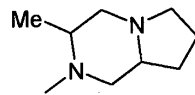
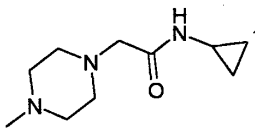
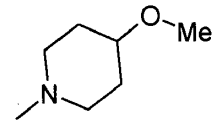
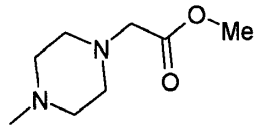
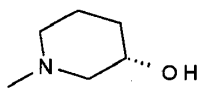


5

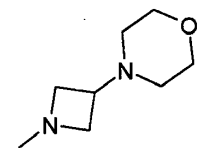
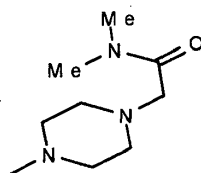
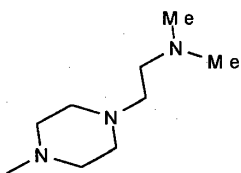
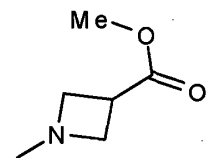
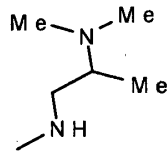
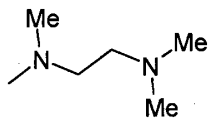
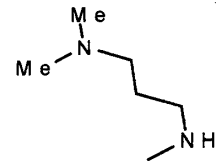
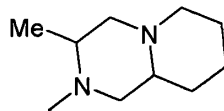
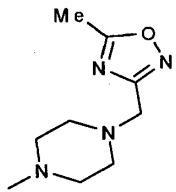




Quiral



5

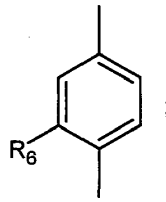




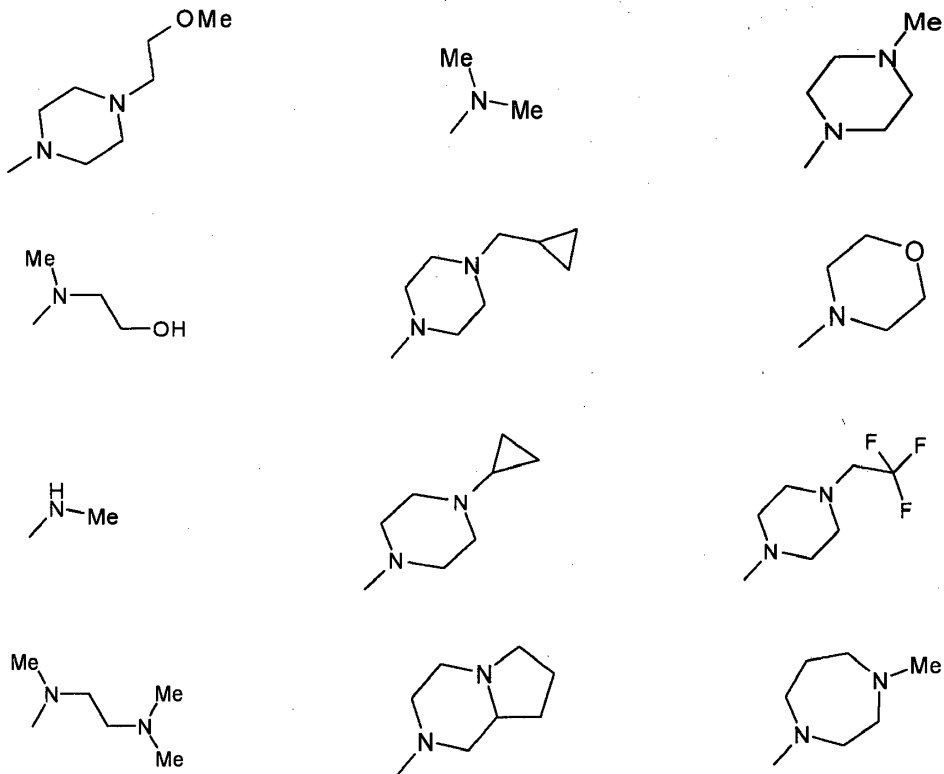
- $R_4$  representa un átomo de cloro;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

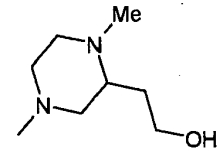
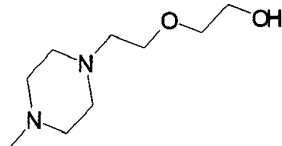
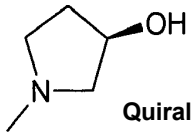
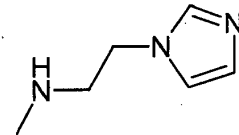
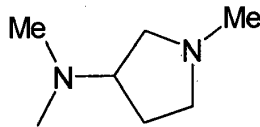
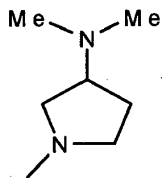
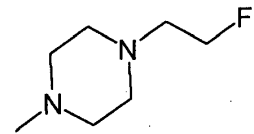
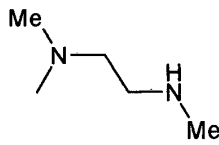
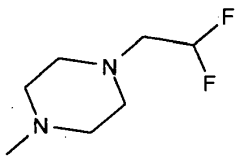
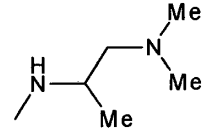
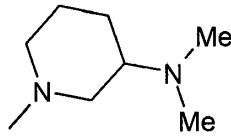
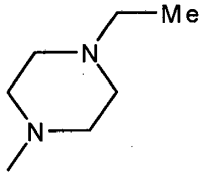
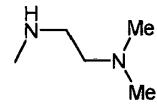
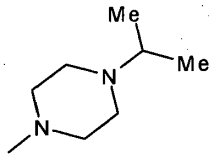
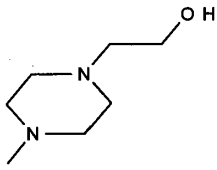
Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- 5
- A representa un radical aromático bivalente:

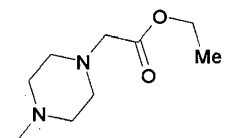
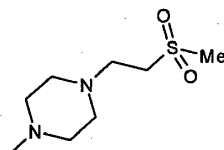
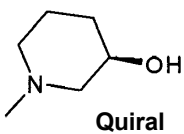
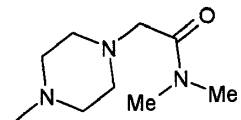
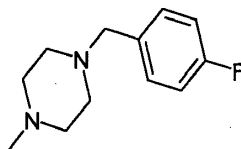
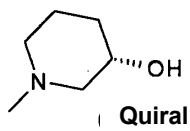
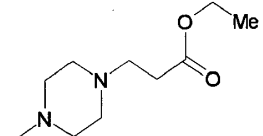
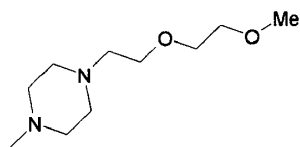
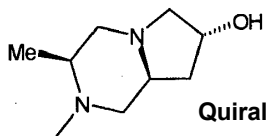


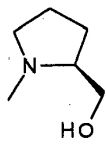
- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
  - $R_1$  representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
  - $R_2$  representa un radical metilo;
- 10
- $R_3$  representa un hidroxilo o un grupo - $NR_7R_8$  elegido entre:



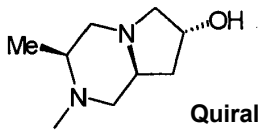
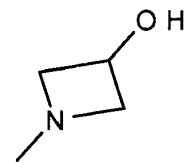
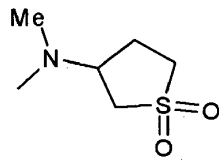
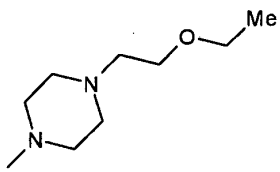
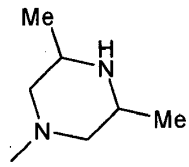
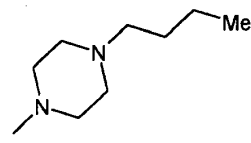
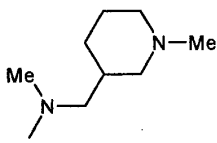
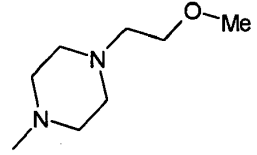
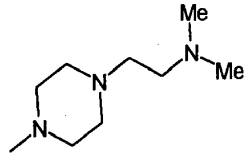
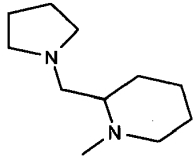
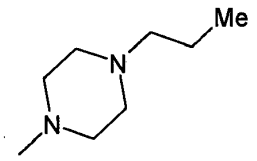
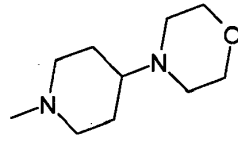


5

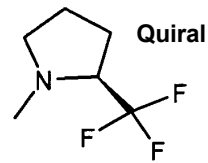




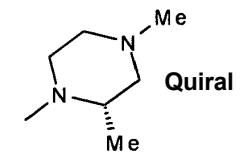
Quiral



Quiral

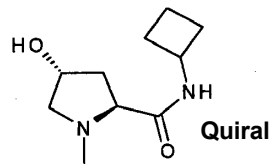
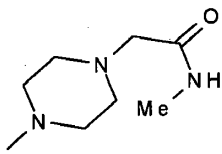


Quiral

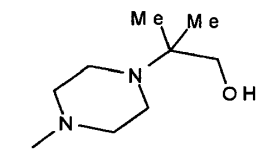
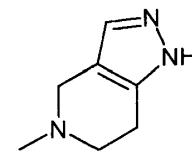
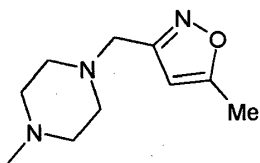
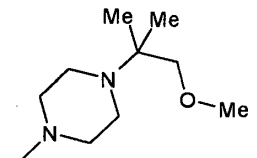
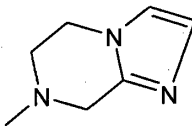
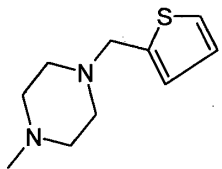
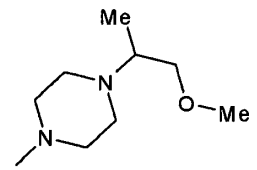


Quiral

5

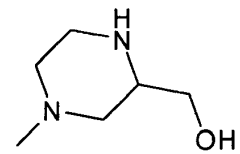
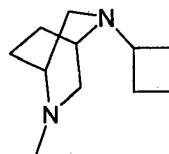
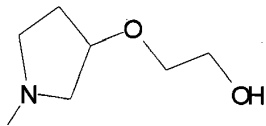
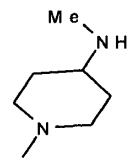
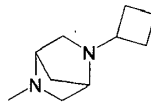
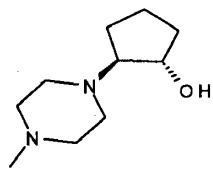
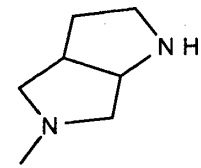
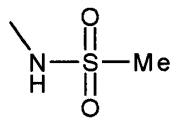
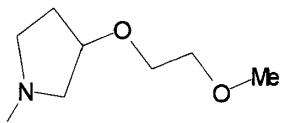
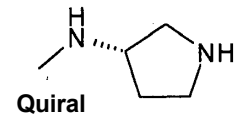
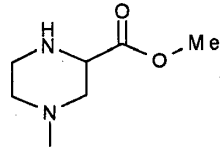
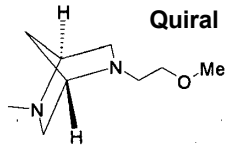
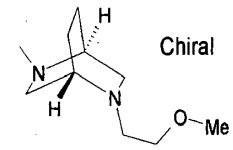
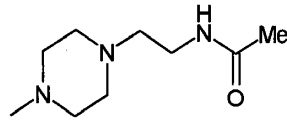
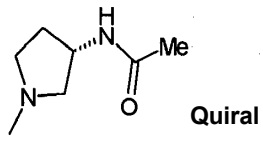


Quiral

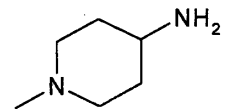
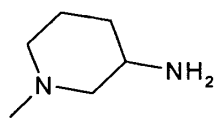
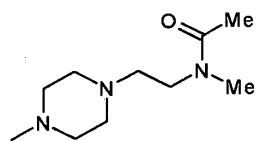
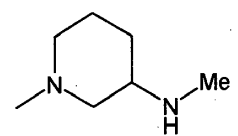
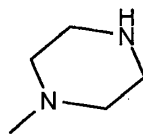
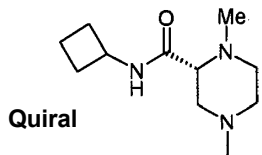
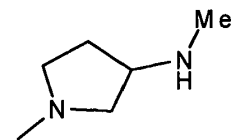
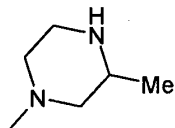
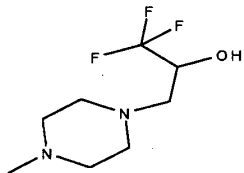


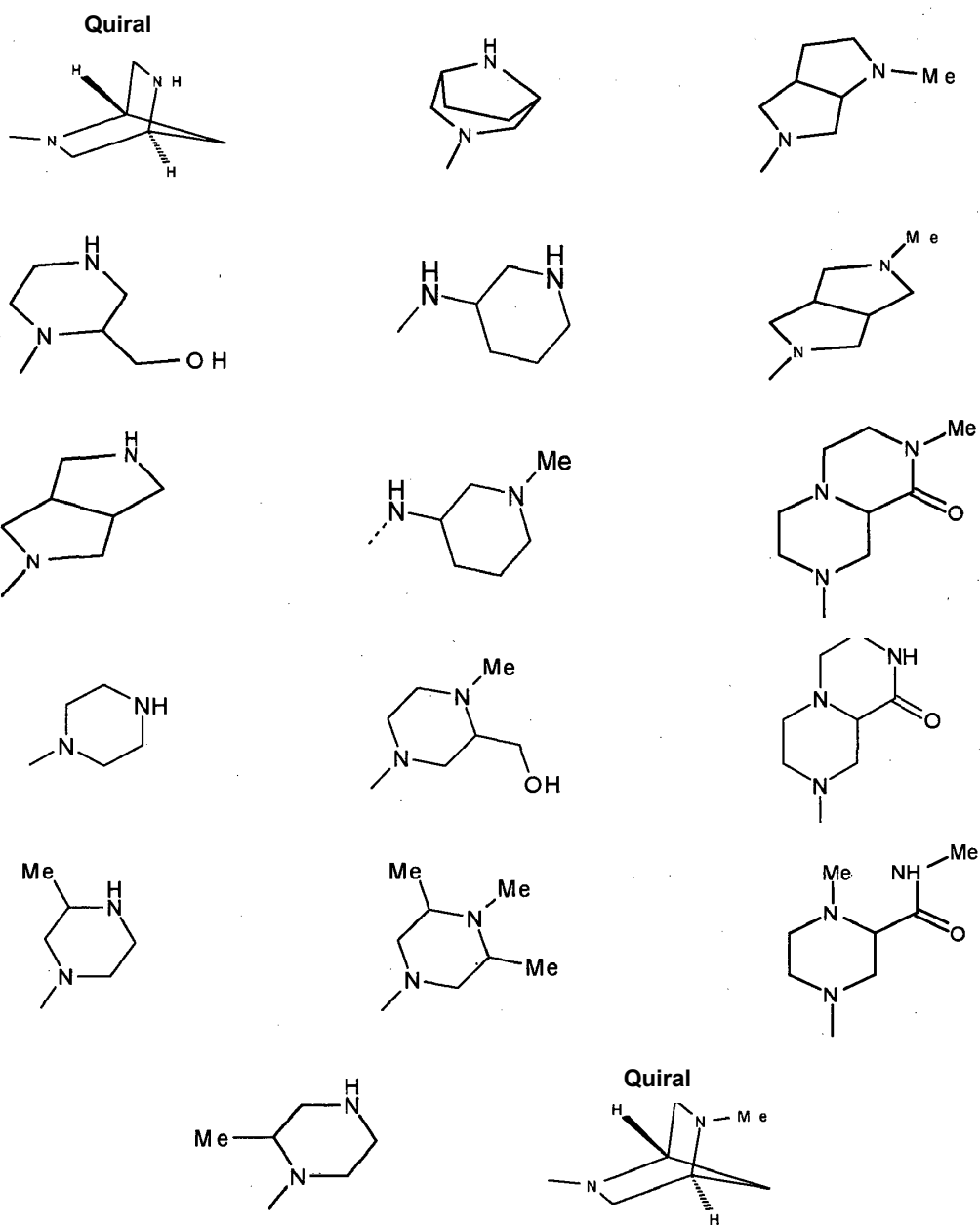






5

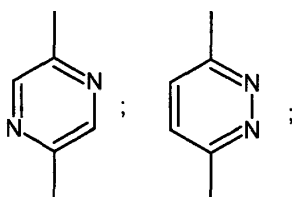




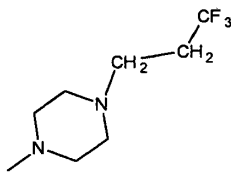
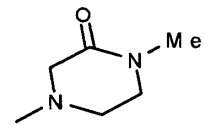
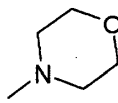
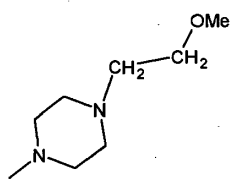
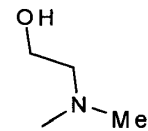
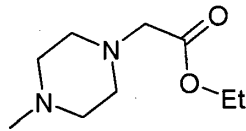
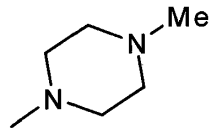
- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;
- $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>; en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

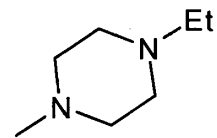
- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH-;
- R<sub>1</sub> representa un radical n-propilo;
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:

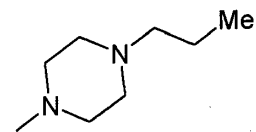
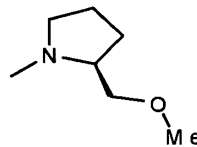


-NMe<sub>2</sub>

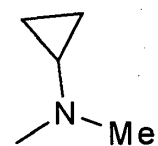
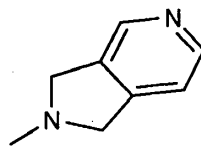
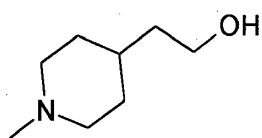


-NHMe

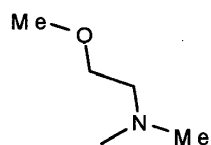
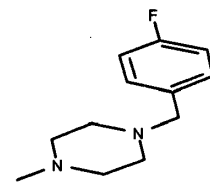
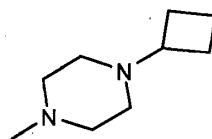
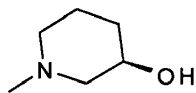
Quiral



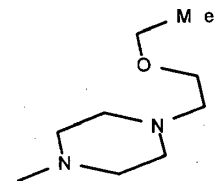
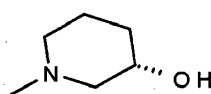
5

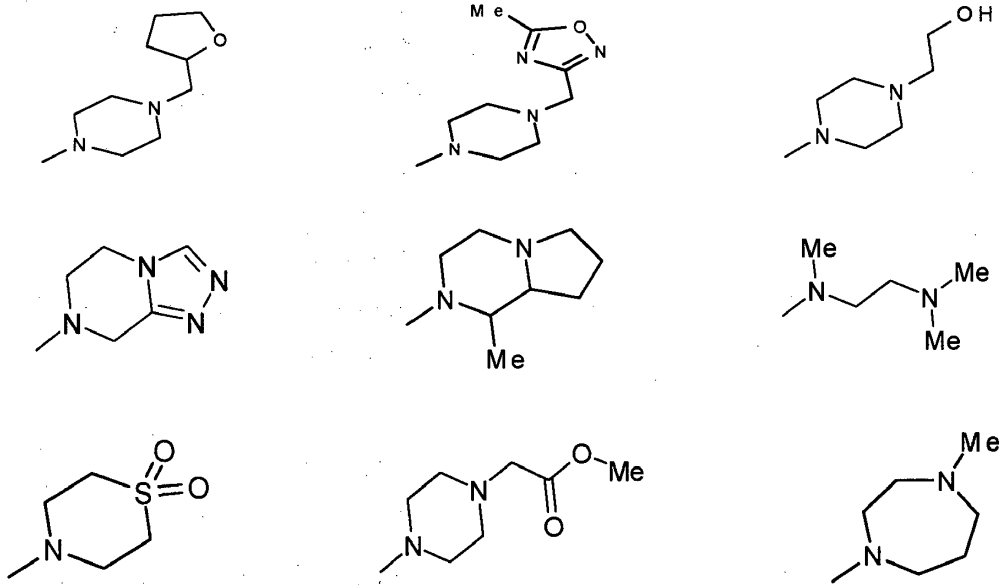


Quiral



Quiral

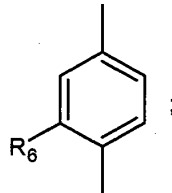




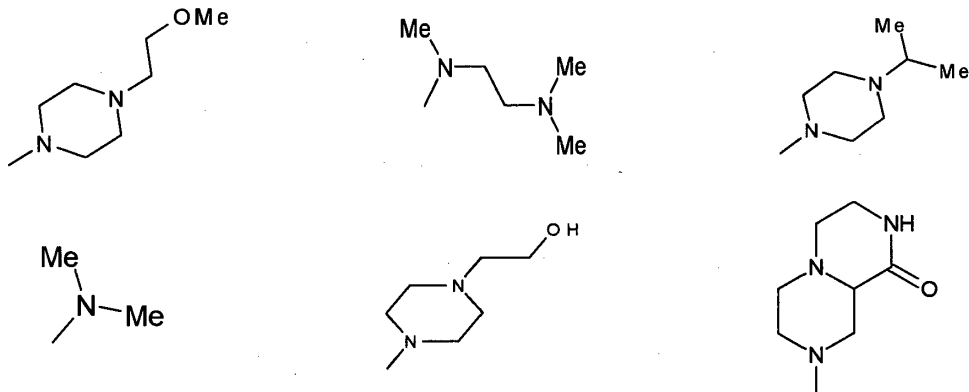
- R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro;
  - 5 • R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;
- en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

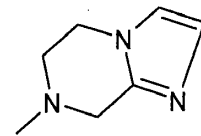
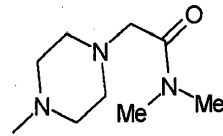
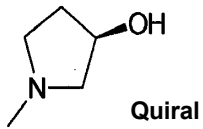
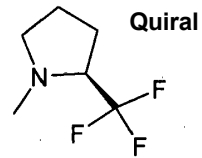
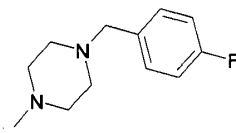
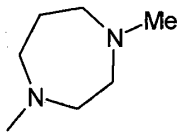
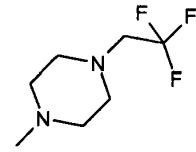
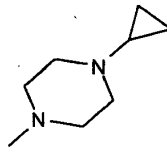
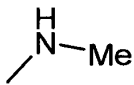
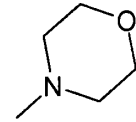
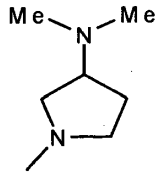
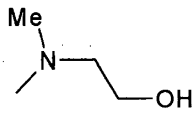
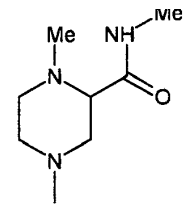
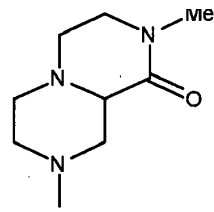
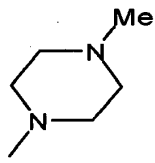
Según la presente invención, se distinguen los compuestos de la fórmula (I) en la que:

- A representa un radical aromático bivalente:

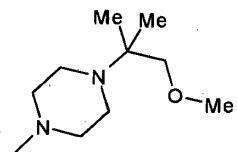
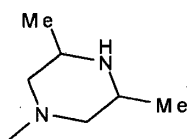
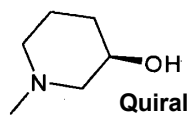
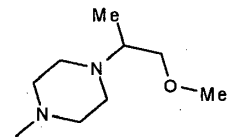
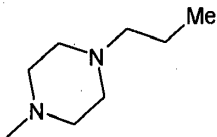
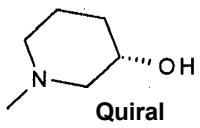
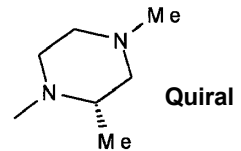
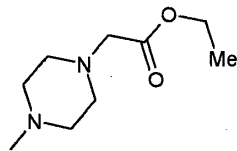
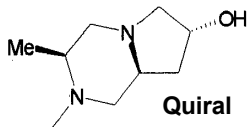


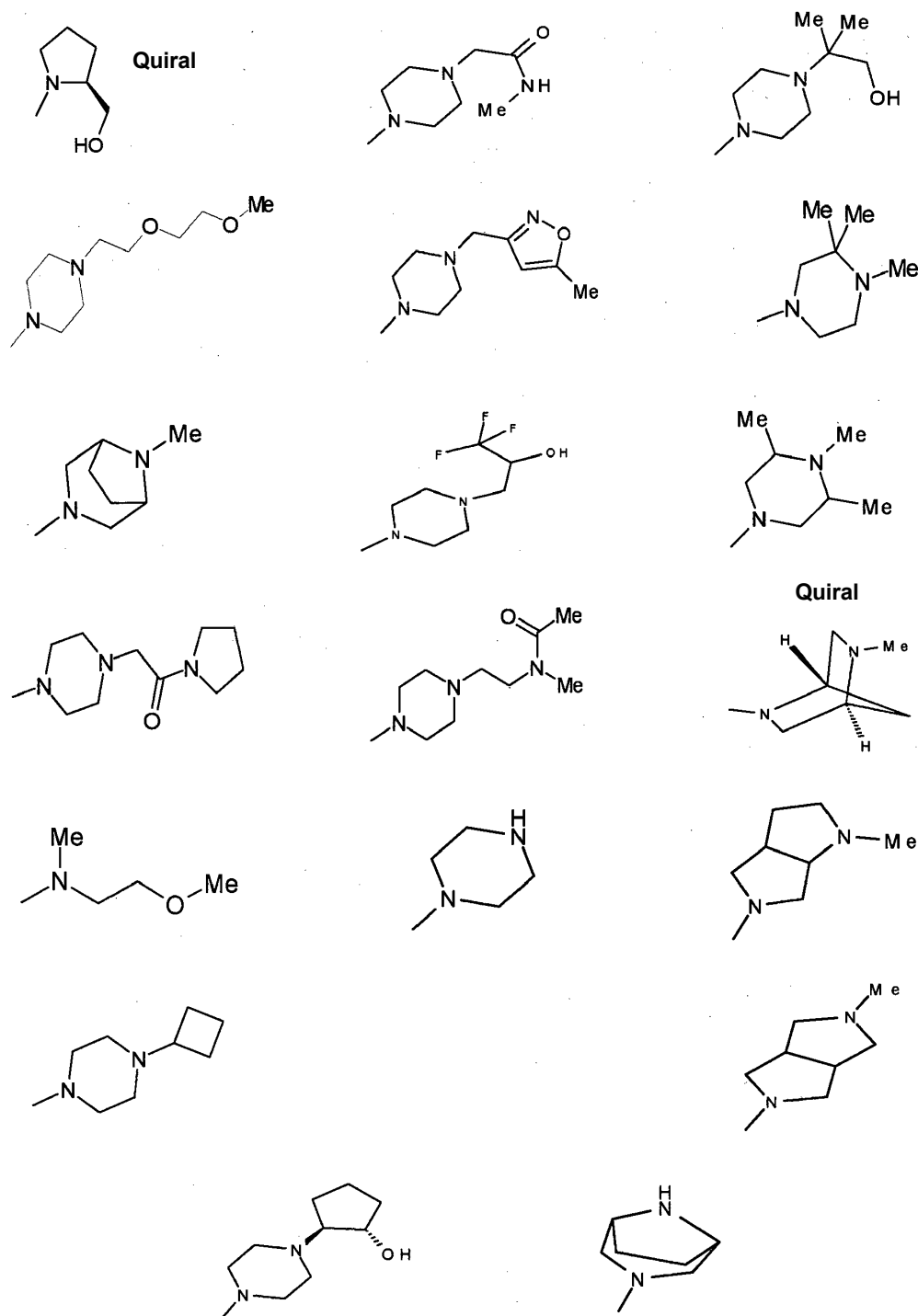
- 10 • X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:





5





5

10

15

- $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;
- $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;
- $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;

en forma de base o de sales de adición a ácidos o a bases.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-metil-1H-indol-1-il)acético;
- Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acético;
- Ácido (3-[[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acético;
- 5 • N-[5-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 10 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]etil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-1-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 15 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-1-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 20 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-propilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 25 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-oxo-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]etil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 30 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-{4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- 35 • {4-[(3-[[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetil]piperazin-1-il} acetato de metilo;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[ciclopropil(metil)amino]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 40 • N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;

## ES 2 469 104 T3

- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 5 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(8-metil-9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-cianofenil]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 10 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-5-metil-1H-indol-3-carboxamida;
- 15 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-1-metiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 20 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-6-fluoro-1-[2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 25 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-metil-3-(metilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5,6-dimetil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 30 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indazol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-6-fluoro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 35 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-(2-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 40 • N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;



- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-oxo-2-(9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)etil]-1H-indol-3-carboxamida;

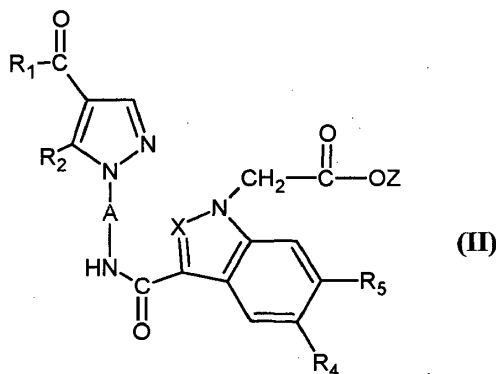
5 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector PG un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se proporcionan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 4ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007.

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", M.B. Smith y J. March, 6ª Edición, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_3 = -OH$  (compuesto IA) según un procedimiento que se caracteriza por que:

20 se hidroliza, en medio ácido o básico, un compuesto de fórmula (II):



en la que A, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un alquilo ( $C_1-C_4$ ).

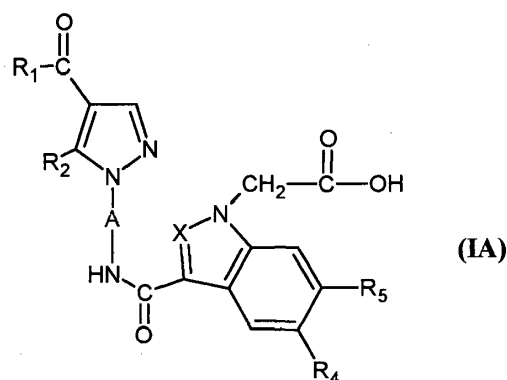
Opcionalmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales con bases minerales u orgánicas.

25 La reacción se efectúa en medio ácido por la acción de un ácido fuerte, como por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, en un disolvente tal como, por ejemplo, dioxano o agua a una temperatura comprendida entre  $-10^\circ C$  y  $110^\circ C$ .

30 La reacción se efectúa en medio básico por acción de una base alcalina, como por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de sodio, en un disolvente tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, agua, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre  $-10^\circ C$  y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) en la que  $R_3 = -NR_7R_8$  (compuesto IB) según un procedimiento que se caracteriza por que:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IA):



en la que A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) con una amina de fórmula (III):



5 en la que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I).

Opcionalmente, se transforma el compuesto de fórmula (I) en una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

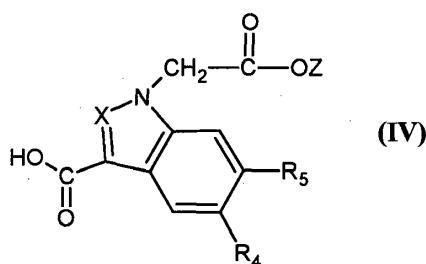
La reacción se efectúa en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina o la piridina y en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, cloruro de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico, clorofornato de isobutilo, 1,1'-carbonildiimidazol, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo. El disolvente utilizado es, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción está comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular, se pueden preparar algunos compuestos de fórmula (I) a partir de otros compuestos de fórmula (I).

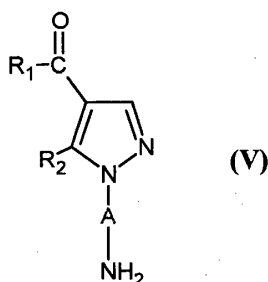
15 Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos pueden separarse posteriormente del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía sobre columna de sílice.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se aíslan en forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un ácido o de un derivado funcional activado de este ácido de fórmula:



20 en la que X, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con un compuesto de fórmula:



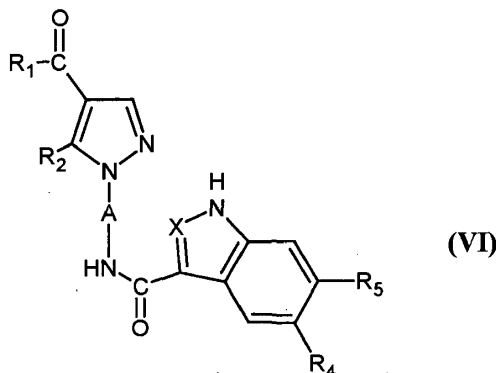
en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I).

5 Cuando se trata un compuesto de fórmula (V) con el propio ácido de fórmula (IV), se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

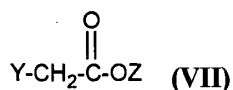
10 Como derivado funcional activado del ácido (IV) se puede utilizar el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que el alquilo es lineal o ramificado, un éster activado, por ejemplo el éster de p-nitrofenilo.

15 Así, se puede, por ejemplo, hacer reaccionar el cloruro de ácido obtenido por reacción del cloruro de tionilo o del cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (IV), con el compuesto de fórmula (V), en un disolvente, tal como un disolvente clorado (diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo por ejemplo), un éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo), una amida (N,N-dimetilformamida por ejemplo) o piridina, en una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse igualmente por reacción de un compuesto de fórmula:



20 en la que A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula:



en la que Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un bencenosulfonato, un p-tolueno sulfonato o un triflato y Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

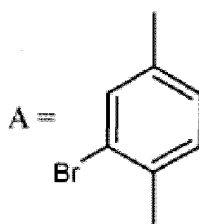
25 La reacción se efectúa en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, en un disolvente tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular, se pueden preparar algunos compuestos de fórmula (II) a partir de otros compuestos de fórmula (II).

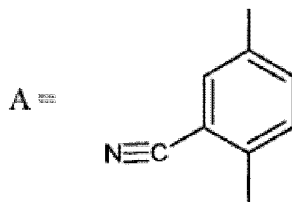
30 Así, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (II) en la que R<sub>4</sub> = Br se pueden preparar los compuestos de fórmula (II):

- en la que R<sub>4</sub> = fenilo, por reacción con el ácido fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0);
- en la que R<sub>4</sub> = -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, por reacción con una amina HNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> en presencia de un catalizador de cobre (I) tal como ioduro de cobre (I);
- en la que R<sub>4</sub> = CN, por reacción con cianuro de zinc (II) y en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

A partir de los compuestos de fórmula (II) en la que:



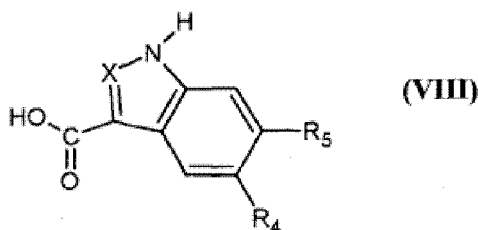
se pueden preparar los compuestos de fórmula (II) en la que:



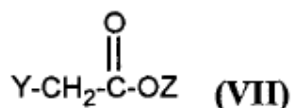
por acción del cianuro de zinc (II) en presencia de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0).

- 5 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos, se comercializan o se preparan según los métodos conocidos del experto en la materia tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 95/18105.

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



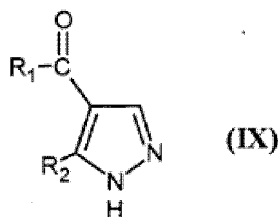
en la que X, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VII):



- 10 en la que Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un bencenosulfonato, un p-tolueno sulfonato o un triflato y Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

- 15 La reacción se efectúa en presencia de dos equivalentes de una base fuerte tal como por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre -30°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (V) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



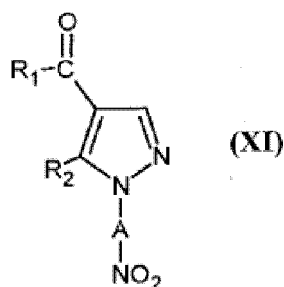
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



en la que A es tal como se define para un compuesto de fórmula (I) e Y representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un metanosulfonato, un benceno sulfonato, un p-toluenosulfonato, un triflato o un acetato.

- 5 La reacción se efectúa en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en mezcla con la prolina. La reacción se efectúa en presencia de un agente metálico como, por ejemplo, yoduro de cobre, en un disolvente tal como, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, dioxano o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C.

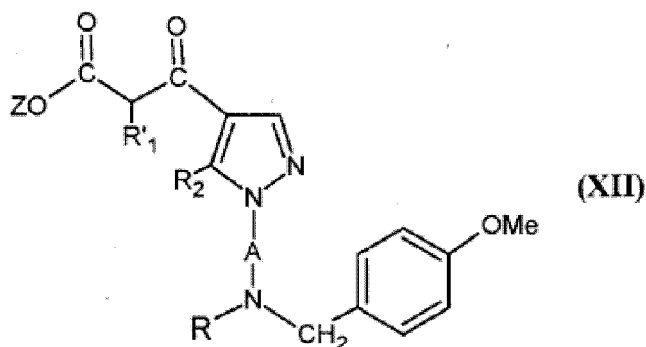
Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse igualmente por reducción de un compuesto de fórmula:



- 10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I).

La reacción de reducción se puede efectuar, por ejemplo, en presencia de un metal tal como hierro (0), zinc o estaño con un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol, agua o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Se puede igualmente efectuar una reducción bajo presión de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio.

- 15 Los compuestos de fórmula (V) en la que  $R_1$  representa un alquilo ( $C_1-C_4$ ) pueden igualmente prepararse por hidrólisis ácida de un compuesto de fórmula:

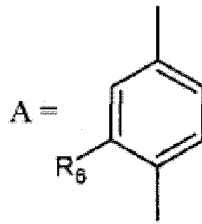


- 20 en la que A y  $R_2$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), Z representa un alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un alquilo ( $C_1-C_3$ ) y R representa un terc-butoxicarbonilo o un átomo de hidrógeno.

La reacción se efectúa por acción de un ácido fuerte como, por ejemplo, el ácido clorhídrico en un disolvente tal como agua y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del medio de reacción.

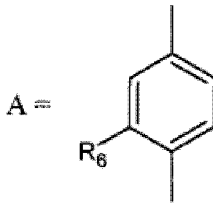
- 25 De forma particular, se pueden preparar algunos compuestos de fórmula (V) a partir de otros compuestos de fórmula (V).

Así, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (V) en la que A representa un fenilo no sustituido, se pueden preparar los compuestos de fórmula (V) en la que:



con  $R_6 = \text{Br}$ , por reacción con N-bromosuccinimida;

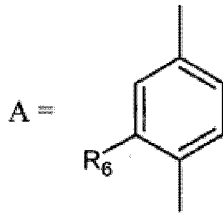
A partir de estos compuestos de fórmula (V,  $R_6 = \text{Br}$ ) así obtenidos, se preparan los compuestos de fórmula (V) en la que:



5

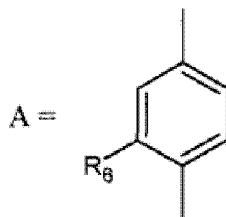
con  $R_6 = \text{CN}$ , por reacción con cianuro de zinc;

A partir de estos compuestos de fórmula (V,  $R_6 = \text{CN}$ ) así obtenidos, por hidrólisis básica, se preparan los compuestos de fórmula (V) en la que:



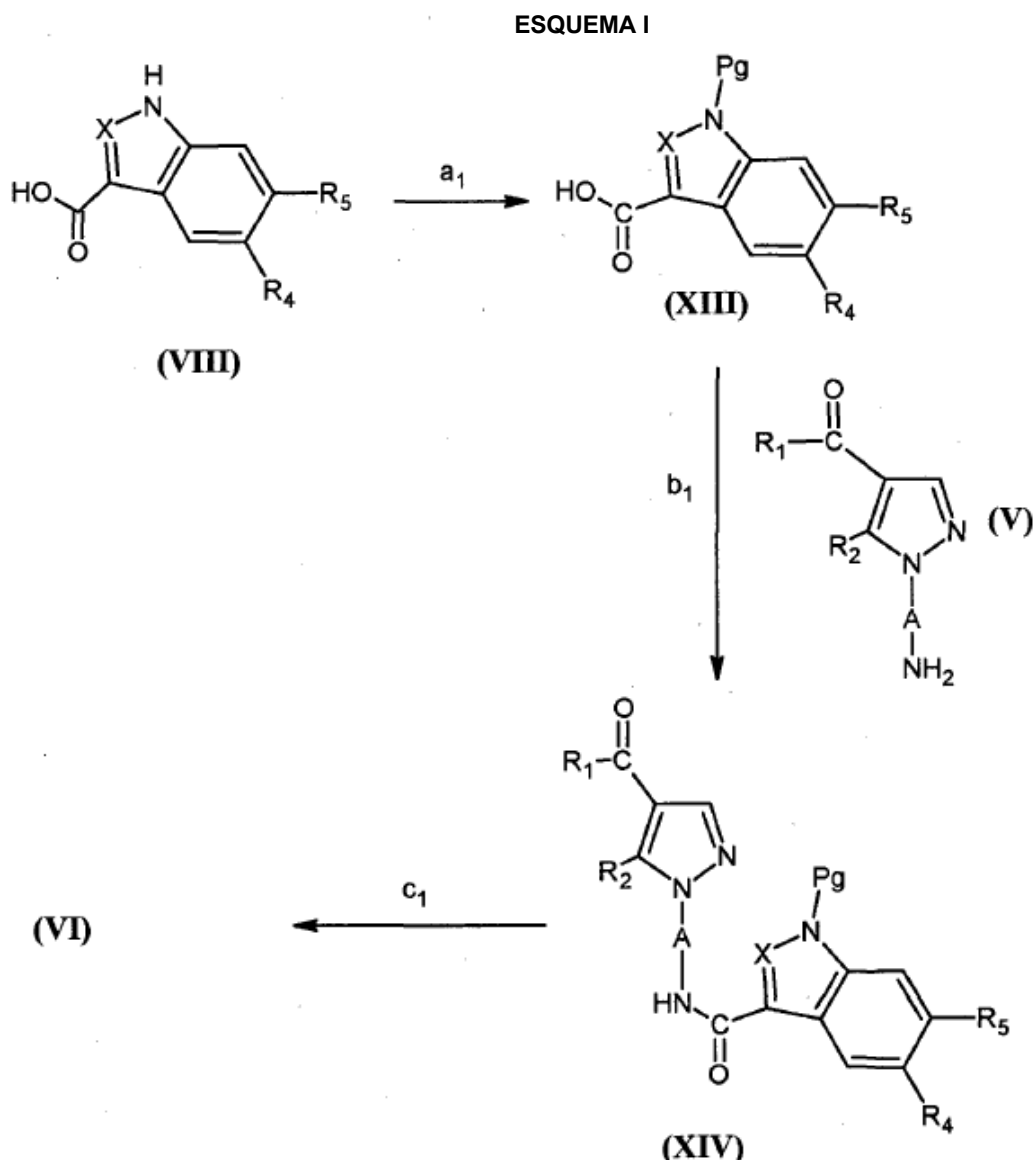
10 con  $R_6 = \text{COOH}$  o  $\text{CONH}_2$

A partir de estos compuestos de fórmula (V,  $R_6 = \text{COOH}$ ) así obtenidos, se preparan, por alquilación, los compuestos de fórmula (V) en la que:



con  $R_6 = \text{COOAlk}$

15 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar según el ESQUEMA a continuación, en el que A, X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), y Pg representa un grupo N-protector, de preferencia un grupo acetilo.



En la etapa 1 del ESQUEMA I, se protegen selectivamente el átomo de nitrógeno de los compuestos de fórmula (VIII) con ayuda de un agente de acilación.

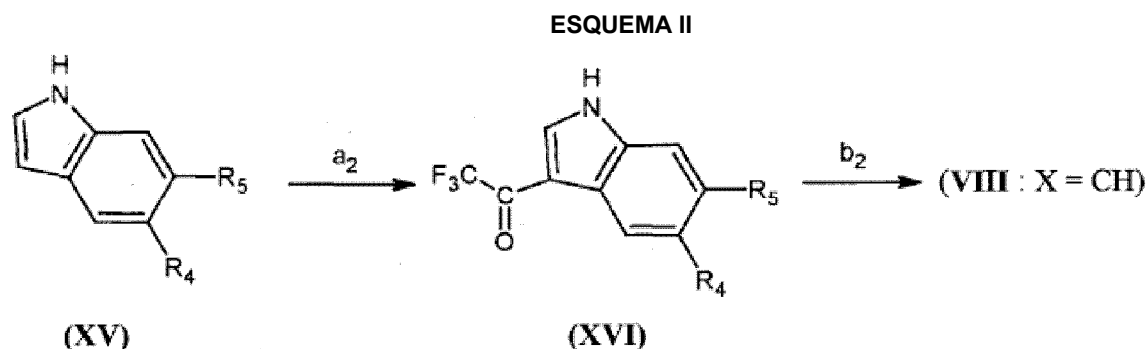
5 En la etapa b<sub>1</sub>, se hace reaccionar el ácido o un derivado funcional de este ácido de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (XIV). La reacción se efectúa según los métodos anteriormente descritos por la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V).

En la etapa C<sub>1</sub>, se desprotege el compuesto de fórmula (XIV) así obtenido según los métodos clásicos.

10 De forma particular, se pueden preparar algunos compuestos de fórmula (VI) a partir de otros compuestos de fórmula (VI). Así, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula (VI) en la que R<sub>4</sub> = Br se pueden preparar los compuestos de fórmula (VI) en la que R<sub>4</sub> = Cl por reacción con cloruro de níquel (II) según los métodos clásicos.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos, se comercializan o se preparan según métodos conocidos.

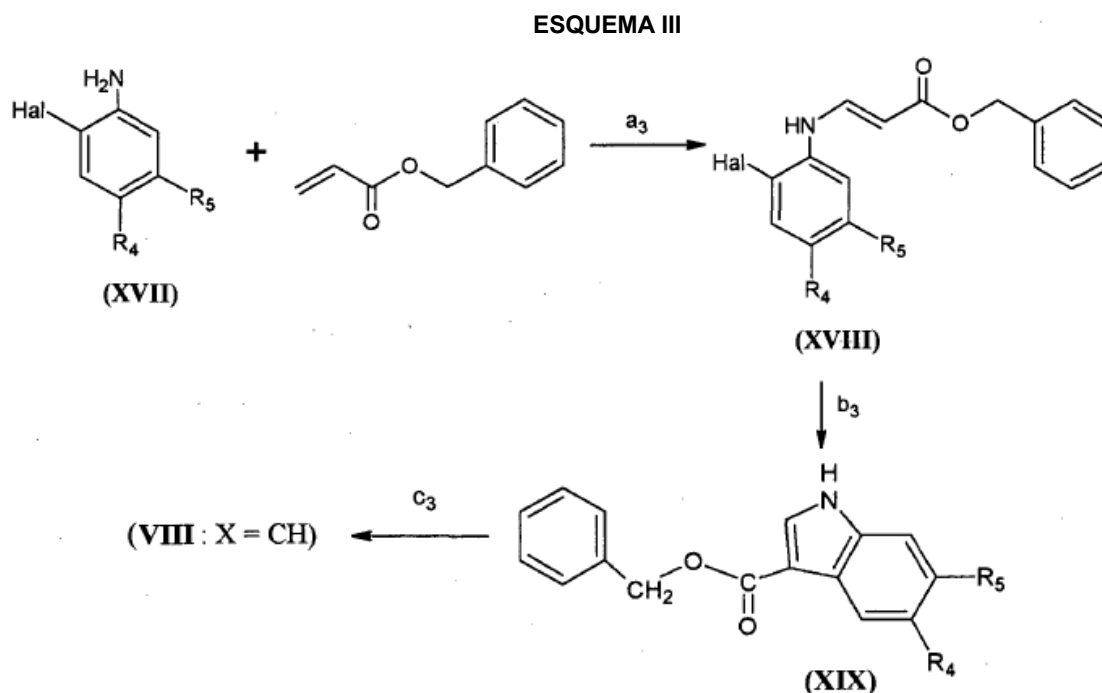
Los compuestos de fórmula (VIII) en la que X = -CH- se pueden preparar según una adaptación del método descrito en Journal of Fluorine Chemistry (1977) 10, 437-445 e ilustrado en el ESQUEMA II a continuación en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I).



En la etapa  $a_2$  del ESQUEMA II, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con anhídrido trifluoroacético, en un disolvente tal como, por ejemplo, éter dietílico y a una temperatura inferior o igual a  $0^\circ\text{C}$ .

5 En la etapa  $b_2$ , se hidroliza el compuesto de fórmula (XVI) así obtenido por acción de una base fuerte tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción se efectúa en un disolvente como, por ejemplo, agua o etanol, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Los compuestos de fórmula (VIII) en la que X = -CH- se pueden preparar igualmente según una adaptación del método descrito en Synthesis (1990) 215-218 e ilustrado en el ESQUEMA III a continuación en el que  $R_4$  y  $R_5$  son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia bromo o yodo.



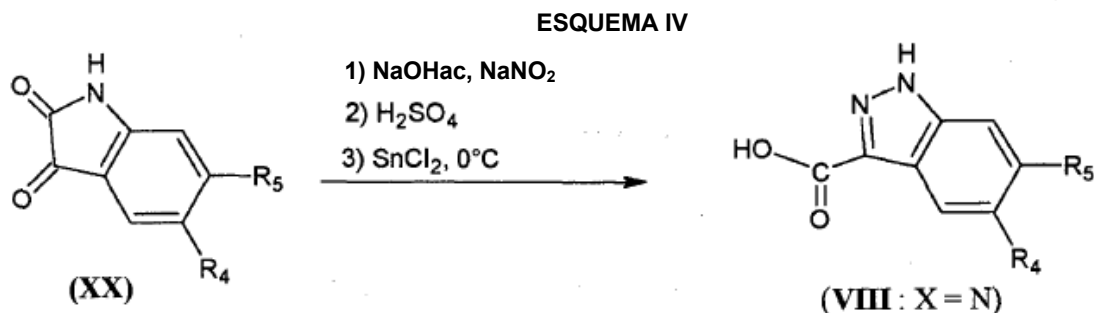
En la etapa  $a_3$  del ESQUEMA III, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con acrilato de bencilo, en presencia de 1,4-benzoquinona, cloruro de litio y acetato de paladio. La reacción se efectúa en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente.

15 En la etapa  $b_3$ , se cicla el compuesto de fórmula (XVIII) así obtenido en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y en presencia de un complejo de paladio tal como, por ejemplo, acetato de paladio. La reacción se efectúa en un disolvente como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y  $130^\circ\text{C}$ .

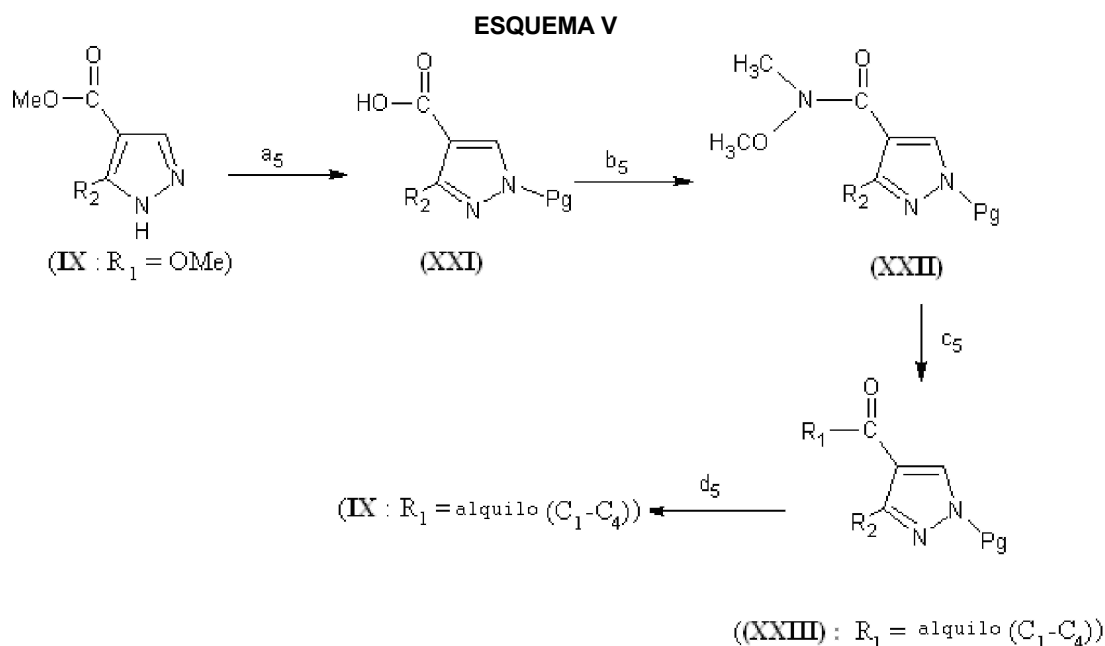
20 En la etapa  $c_3$ , el compuesto de fórmula (XIX) así obtenido se desbencila según los métodos conocidos (Protective Group in Organic Synthesis, Green et al., 4ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007) para dar el ácido de fórmula (VIII) esperado.



Los compuestos de fórmula (VIII) en la que X = N pueden prepararse según el método descrito en Synthetic Communications (2005) 35(20), 2681-2684 e ilustrado en el ESQUEMA IV a continuación en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I).



- 5 Los compuestos de fórmula (IX) en la que R<sub>1</sub> = alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se pueden preparar según el ESQUEMA V a continuación en el que R<sub>2</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula (I), Pg representa un grupo protector, de preferencia un grupo tritilo.

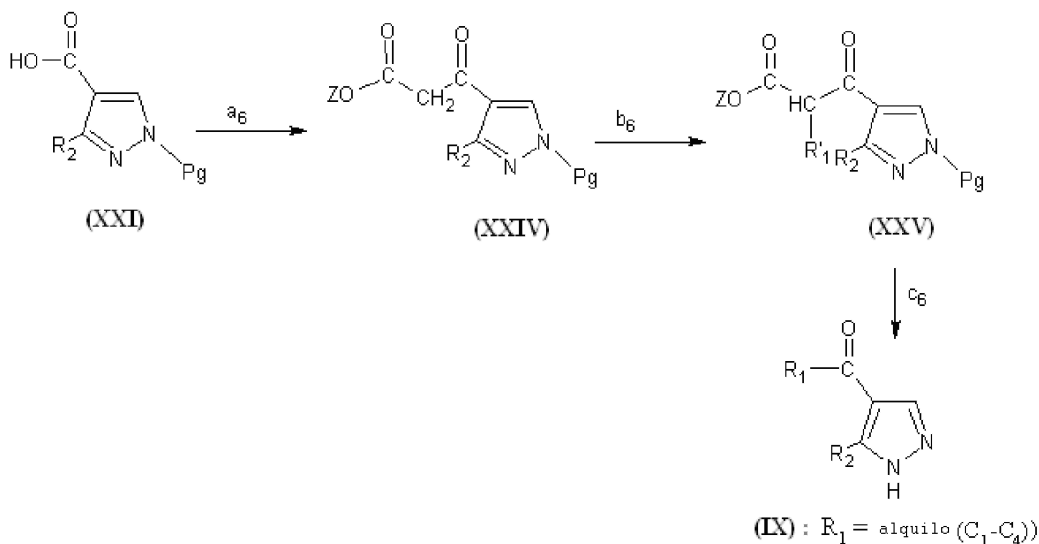


- 10 En la etapa a<sub>5</sub> del ESQUEMA V, se protege el átomo de nitrógeno del compuesto de fórmula (IX), en particular por un grupo tritilo, después de hidroliza en medio básico el compuesto intermedio obtenido.
- 15 En la etapa b<sub>5</sub>, el compuesto de fórmula (XXI) así obtenido se hace reaccionar con N-metoximetanamina, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, cloruro de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico y en presencia de una base tal como, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina. La reacción se efectúa en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.
- 20 El compuesto de fórmula (XXII) así obtenido se hace reaccionar en la etapa c<sub>5</sub> con un compuesto organometálico tal como un halogenuro de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)magnesio, en un disolvente tal como éter dietílico o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura ambiente.
- El compuesto de fórmula (XXIII) así obtenido se destrotege en la etapa d<sub>5</sub> según métodos clásicos (Protective Group in Organic Synthesis, Green et al., 4ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007).

Los compuestos de fórmula (IX) en la que R<sub>1</sub> = alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se pueden preparar igualmente según el ESQUEMA VI a continuación en el que R<sub>2</sub> es tal como se define para un compuesto de fórmula (I), Pg representa un grupo

protector, de preferencia un grupo tritilo, Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

## ESQUEMA VI



5

En la etapa a<sub>6</sub> del ESQUEMA VI, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con 1,1'-carbonildiimidazol después, sin aislarse, se trata el compuesto intermedio así obtenido con una sal de magnesio de un hemi-éster del ácido malónico según el método descrito en Angew. Chem. Int. Ed. Engl (1979) 18(1), 72-74.

10 En la etapa b<sub>6</sub>, se alquila el compuesto de fórmula (XXIV) así obtenido por reacción de un halogenuro, de un mesilato o de un tosilato de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en presencia de una base fuerte tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

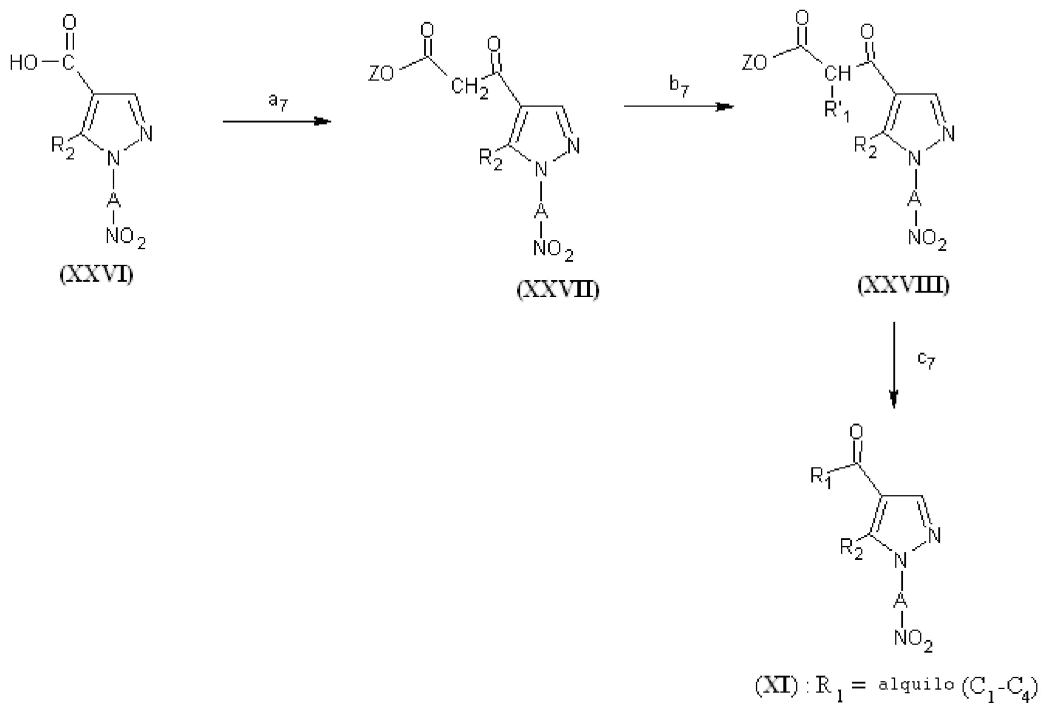
15 En la etapa c<sub>6</sub>, se hidroliza en medio ácido el compuesto de fórmula (XXV) así obtenido. La reacción se efectúa por acción de un ácido fuerte tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente tal como agua y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 105°C. La descarboxilación espontánea que sigue permite generar el compuesto de fórmula (IX).

Los compuestos de fórmula (IX) en la que R<sub>1</sub> = alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) son conocidos, se comercializan o se preparan según métodos conocidos (Synlett (2004) 4, 703-707).

20 Los compuestos de fórmula (X) son conocidos, se comercializan o se preparan según métodos conocidos (Tetrahedron (1988) 44(10), 2977-2983; J. Org. Chem. (2008) 73(23), 9326-9333).

Los compuestos de fórmula (XI) en la que R<sub>1</sub> = alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se preparan según el ESQUEMA VII a continuación en el que A y R<sub>2</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

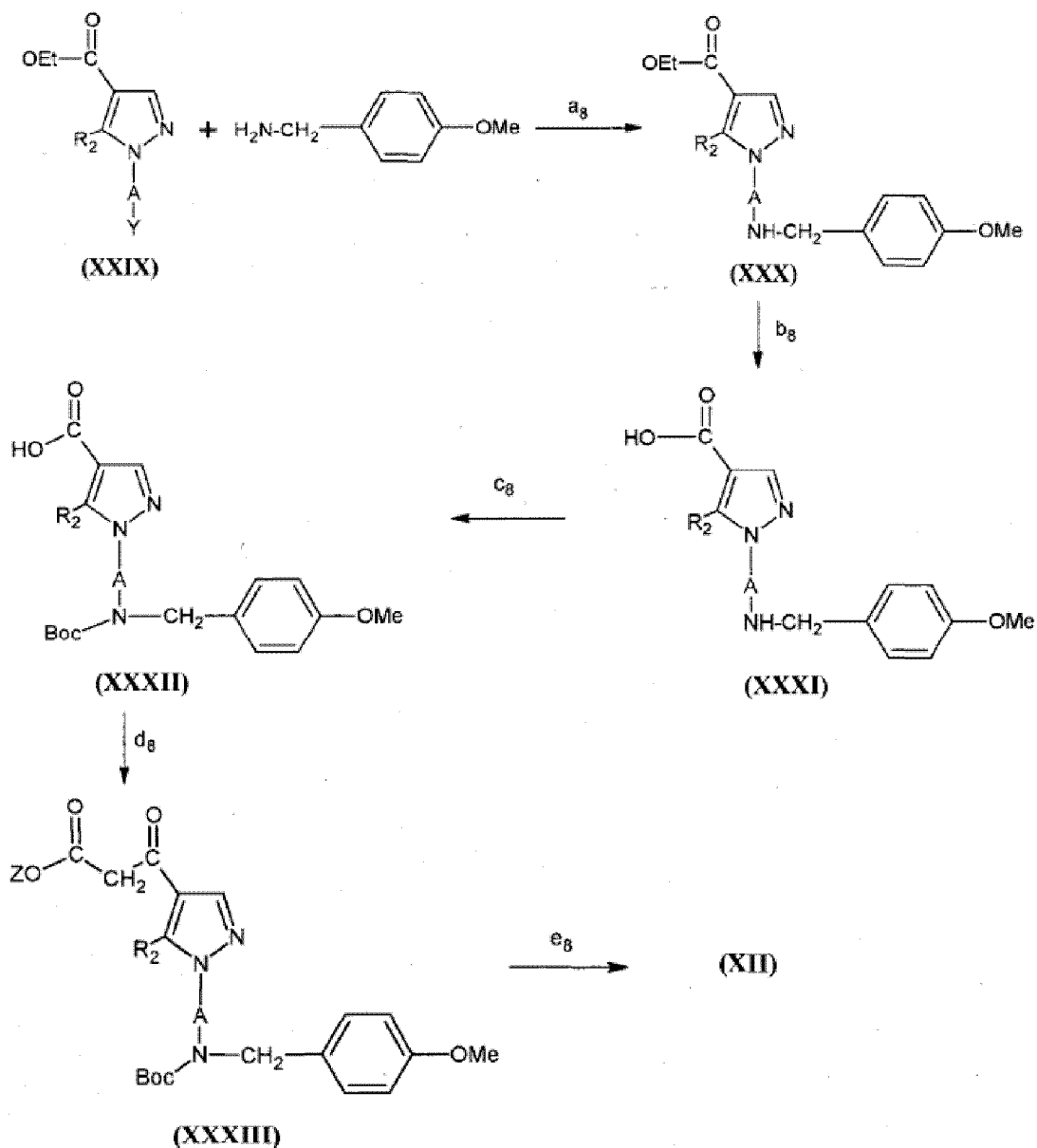
ESQUEMA VII



Las etapas  $a_7$ ,  $b_7$  y  $C_7$  del ESQUEMA VII se efectúan según los mismos protocolos que los descritos en las etapas  $a_6$ ,  $b_6$  y  $C_6$  del ESQUEMA VI.

- 5 Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar igualmente según el ESQUEMA VIII a continuación en el que A et  $R_2$  son tal y como se definen para un compuesto de fórmula (I), Z representa un alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un alquilo ( $C_1-C_3$ ), Y representa un grupo saliente tal como se ha definido anteriormente y Boc representa un terc-butoxicarbonilo.

## ESQUEMA VIII



En la etapa a<sub>8</sub> del ESQUEMA VIII, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXIX) con la 4-metoxibencilamina en un disolvente como el dioxano y a la temperatura de reflujo del disolvente.

5 En la etapa b<sub>8</sub>, el compuesto de fórmula (XXX) así obtenido se hidroliza en medio básico, con una base tal como hidróxido de potasio para dar el ácido de fórmula (XXXI).

En la etapa c<sub>8</sub>, el compuesto de fórmula (XXXI) se protege por un grupo Boc, en presencia de bases tales como trietilamina o 4-dimetilaminopiridina en un disolvente como DMF.

Las etapas d<sub>8</sub> y e<sub>8</sub> se efectúan según los mismos protocolos que los descritos en las etapas a<sub>6</sub> y b<sub>6</sub> del ESQUEMA VI.

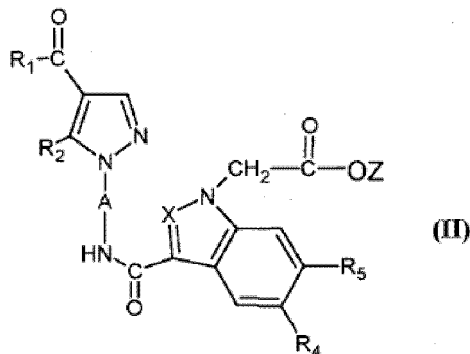
10 Los compuestos de fórmula (XV), (XVII), (XX) son conocidos, comercializan o se preparan según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (XXVI) son conocidos, se comercializan o se preparan según los métodos descritos en el documento EP 1 176 140.

15 Los compuestos de fórmula (XXIX) en la que A representa un radical piridazinilo se preparan según el método descrito en J. Heterocyclic. Chem. (2009) 46, 584-590.

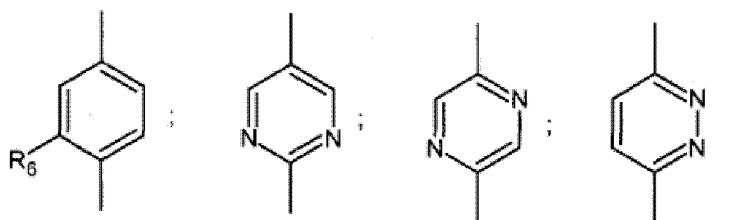
La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente como objeto los compuestos nuevos de fórmula (II). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Así, la invención tiene por objeto los compuestos de fórmula:



5 en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- 10 • R<sub>2</sub> representa un grupo Alk;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un fenilo, un grupo Alk, un grupo OAlk o un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo Alk;
- 15 • R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un grupo -COOAlk o un grupo -CONH<sub>2</sub>;
- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Alk representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

20 La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula I tal cual o en forma radiomarcada para la utilización, como útiles farmacológicos en el ser humano o en el animal, para la detección y el marcado del receptor purinérgico P2Y<sub>12</sub>.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no sirven sino para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en las

25 TABLAS X a XV a continuación, que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Me: metilo

- Et: etilo  
n-Pr: n-propilo  
Ph: fenilo  
éter: éter dietílico
- 5 éter iso: éter diisopropílico  
DMSO: sulfóxido de dimetilo  
DMF: N,N-dimetilformamida  
THF: tetrahidrofurano  
DCM: diclorometano
- 10 AcOEt: acetato de etilo  
DMAP: 4-dimetilaminopiridina  
DIPEA: diisopropiletilamina  
HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol  
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
- 15 TFA: ácido trifluoroacético  
BOP: benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro fosfato  
BOP-Cl: cloruro de bis-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico  
EDC: hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
NaOH: hidróxido de sodio
- 20 KOH: hidróxido de potasio  
HCl: ácido clorhídrico  
NaBH<sub>4</sub>: borohidruro de sodio  
NaHCO<sub>3</sub>: hidrógenocarbonato de sodio  
NaH: hidruro de sodio
- 25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio  
Éter clorhídrico 1N o 2N: disolución 1N o 2N de ácido clorhídrico en éter dietílico  
HCl 1N (o 2N) en éter: disolución 1N (o 2N) de ácido clorhídrico en éter dietílico  
HCl 4N en dioxano: disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano  
F: Punto de fusión
- 30 TA: temperatura ambiente  
Eb: temperatura de ebullición  
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución  
Salmuera: disolución saturada de cloruro de sodio en agua.

35 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN <sup>1</sup>H) se registran en espectrómetros Bruker (250 y 400 MHz) en DMSO-d<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete; m: masivo, mt: multiplete, se: singlete extendido, dd: doblete desdoblado, br: pico ancho.

## ES 2 469 104 T3

Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento HPLC-UV-MS (Cromatografía Líquida / detección UV/detección de masas).

El aparato utilizado está compuesto por una cadena cromatográfica equipada con un detector de barra de diodos y un espectrómetro de masas cuadrupolar. Se mide el pico molecular ( $MH^+$ ) y el tiempo de retención ( $t_r$ ) en minutos.

5 Método A: WatersXBridge C<sub>18</sub>, 4,6 x 50 mm, 2,5 $\mu$ m

Disolvente A: agua + 0,05% TFA

Disolvente B: MeCN + 0,05 % TFA

1,3 ml/min; 40°C; Waters LCT classic TOF-MS

Gradiente (minutos)	A	B
0	95	5
0,3	95	5
3,5	5	95
4	5	95

10 Método B: Waters XBridge C<sub>18</sub> 4,6 x 50 mm, 2,5  $\mu$ m,

Disolvente A: agua + 0,1% de ácido fórmico

Disolvente B: MeCN + 0,08% de ácido fórmico

1,3 ml/min; 20°C; Waters Ultima Triple Quad MS

Gradiente (minutos)	A	B
0	97	3
3,5	40	60
4	2	98
5	2	98
5,2	97	3
6,5	97	3

15 Método C: YMC-Pack Jsphere H80 33 x 2,1 mm, 4,0  $\mu$ m disolvente A: agua + 0,05% TFA

Disolvente B: metanol + 0,05% TFA

1,0 ml/min; 20°C; Waters LCT classic TOF-MS, 8 canales Mux

Gradiente (minutos)	A	B
0	98	2
1	98	2
5	5	95
6,25	5	95

Método D: WatersXBridge C<sub>18</sub>, 4,6x50 mm, 2,5  $\mu$ m

20 Disolvente A: agua + 0,05% TFA

## ES 2 469 104 T3

Disolvente B: MeCN + 0,05 % TFA

1,7mL/min, 40°C; Waters LCT classic TOF-MS

Gradiente (minutos)	A	B
0	95	5
0,2	95	5
2,4	5	95
3,2	5	95
3,3	95	5
4	95	5

Método E: Waters XBridge C<sub>18</sub> 4,6 x 50 mm; 2,5 µm

5

Disolvente A: agua + 0,1% de ácido fórmico

Disolvente B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico

1,3mL/min, 45°C; Waters ZQ Single Quadrupol

Gradiente (minutos)	A	B
0	97	3
3,5	40	60
4	2	98
5	2	98
5,2	97	3
6,5	97	3

Método F: Merck Chromolith FastGrad. RP-18e, 50 x 2 mm

10

Disolvente A: agua + 0,05% TFA

Disolvente B: MeCN + 0,05 % TFA

2,4mL/min, 50°C; Waters LCT classic TOF-MS

Gradiente (minutos)	A	B
0	98	2
0,2	98	2
2,4	2	98
3,2	2	98
3,3	98	2
4	98	2

Método G: serie Agilent 1100. Symmetry C<sub>18</sub> 3,5 µm (2,1 x 50 mm, Waters)

15

Disolvente A: agua + 0,005% TFA



# ES 2 469 104 T3

Disolvente B: MeCN + 0,005 % TFA

0,4mL/min, 25°C; MSD SL (Agilent) ESI+.

Gradiente (minutos)	A	B
0	100	0
10	0	100
15	0	100

Método H: serie Agilent 1100. Symmetry C<sub>18</sub> 3,5 µm (2,1 x 50 mm, Waters)

5

Disolvente A: agua + 0,005% TFA

Disolvente B: MeCN + 0,005 % TFA

0,4mL/min, 25°C; MSD SL (Agilent) ESI+.

Gradiente (minutos)	A	B
0	100	0
30	0	100
35	0	100

Método I: serie Agilent 1100. X Terra C<sub>18</sub> 3,5µm (2,1 x 50 mm, Waters)

10

Disolvente A: Tampón de acetato de amonio 10 mM pH 7

Disolvente B: MeCN

0,4ml/min, 30°C; MSD SL (Agilent) ESI+.

Gradiente (minutos)	A	B
0	100	0
10	10	90
15	10	90

Método J: Waters UPLC BEH. C<sub>18</sub> 2,1 x 50 mm; 1,7µm

15

Disolvente A: agua + 0,05% de ácido fórmico

Disolvente B: MeCN + 0,035% de ácido fórmico

0.9 ml/min; 55 °C

Gradiente (minutos)	A	B
0	95	5
1,1	5	95
1,7	5	95
1,8	95	5
2	95	5

El registro de los espectros de masa se efectúa en modo electropulverización (ESI) positiva, con el fin de observar los iones procedentes de la protonación de los compuestos analizados ( $MH^+$ ), o de la formación de aductos con otros cationes tales como  $Na^+$ ,  $K^+$ , etc...

## PREPARACIONES

## 5 1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (XVI).

## Preparación 1.1

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanon.

(XVI):  $R_4 = Br$ ;  $R_5 = H$ .

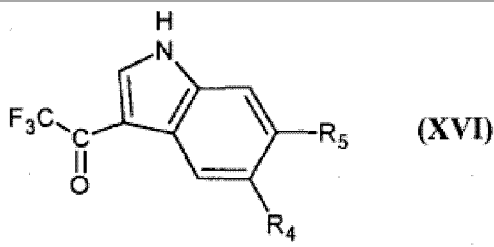
10 A una disolución de 20 g de 5-bromoindol en 250 ml de éter enfriado a  $-5^\circ C$ , se añade, gota a gota, una disolución de 21,3 ml de anhídrido trifluoroacético en 70 ml de éter. Se deja 2 horas con agitación a  $-5^\circ C$ . Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 24,5 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

P.F. =  $254^\circ C$

RMN  $^1H$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,50 (1H, d); 7,58 (1H, d); 8,31 (1H, s); 8,55 (1H, s); 12,85 (1H, br).

15 Procediendo según el modo de operación descrito en la preparación 1.1, se preparan los 3-trifluoroacetilindoles de fórmula (XVI) reunidos en la TABLA I a continuación:

TABLA I

			
	$R_4$	$R_5$	RMN $^1H$ : DMSO- $d_6$ (250 MHz): $\delta$ (ppm)
Preparación 1.2	Me	Br	2,47 (3H, s); 7,81 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,47 (1H, s); 12,70 (1H, br)
Preparación 1.3	Br	Me	2,47 (3H, s); 7,58 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,48 (1H, s); 12,70 (1H, br)
Preparación 1.4	Cl	F	7,63 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,58 (1H, s); 12,90 (1H, br)

## 2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VIII: X = CH).

## Preparación 2.1

## 20 Ácido 5- bromo-1H-indol-3-carboxílico

(VIII): X = CH;  $R_4 = Br$ ;  $R_5 = H$ .

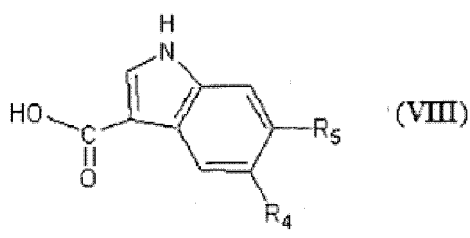
25 A una disolución de 46,1 g de hidróxido de potasio en 25 ml de agua, se añaden 24 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y se calienta durante 4 horas a reflujo. Se enfría el medio de reacción y se lava con éter. Se enfría la fase acuosa a  $5^\circ C$  después se neutraliza con ayuda de una disolución de tampón fosfato precargado con ácido clorhídrico 35%. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se obtienen 15,6 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

F =  $234^\circ C$ .

RMN  $^1H$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz):  $\delta$  (ppm): 7,32 (1H, d); 7,46 (1H, d); 8,06 (1H,s); 8,14 (1H, s); 12,00 (2H, br).

30 Procediendo según el modo de operación descrito en la preparación 2.1, se preparan los 3-carboxiindoles de fórmula (VIII: X = CH) reunidos en la TABLA II a continuación:

TABLA II

 (VIII)			
	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 2.2	Me	Br	2,44 (3H, S); 7,68 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,98 (1H, s); 11,70 (1H, br); 12,00 (1H, br)
Preparación 2.3	Br	Me	2,44 (3H, s); 7,45 (1H, s); 7,98 (1H, s); 8,15 (1H, s); 11,90 (1H, br); 12,10 (1H, br)
Preparación 2.4	Cl	Cl	7,73 (1H, s); 8,10 (1H, s); 8,13 (1H, s); 12,00 (2H, br)
Preparación 2.5	Cl	F	7,49 (1H, d); 8,00-8,08 (2H, m); 12,00 (1H, br); 12,20 (1H, br)

Preparación 2.6

Ácido 5,6-dimetil-1H-indol-3-carboxílico.

(VIII): X = CH; R<sub>4</sub> = Me; R<sub>5</sub> = Me.

## 5 Etapa 1: 3-[(2-Iodo-4,5-dimetilfenil)amino]acrilato de bencilo (XVIII).

10 A una disolución de 15,5 g de [1,4]-benzoquinona en 350 ml de THF, se añaden 60,8 g de cloruro de litio y se desgasifica con nitrógeno. Se añaden 3,2 g de acetato de paladio y 23,7 g de acrilato de bencilo y se desgasifica con nitrógeno durante alrededor de 30 minutos. Se añade a continuación una disolución de 35,1 g de 2-iodo-4,5-dimetilanilina (preparada según J. Med. Chem 2001, 44, 3856-3871) en 150 ml de THF y se deja una noche con agitación. Se filtra y se evapora el filtrado. Se tritura con éter el residuo sólido así obtenido. Se filtra, se lava el filtrado con una disolución de NaOH 0,5N después con agua y salmuera. Se evapora después se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano/AcOEt (8/2; v/v). Se obtienen 57,6 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,14 (3H, s); 2,19 (3H,s); 4,93 (1H, d); 5,18 (2H, s); 7,23 (1H, s); 7,30-7,45 (5H, m); 7,59 (1H,s); 7,72 (1H, dd); 10,05 (1H, d).

Procediendo según el mismo modo de operación, se prepara el compuesto de fórmula (XVIII) a continuación:

R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm):
CF <sub>3</sub>	H	5,15 (1H, d); 5,21 (2H, s); 7,30-7,50 (5H, m); 7,70 (2H, m); 7,88 (1H, dd); 8,02 (1H, s); 10,50 (1H, d).

Etapa 2: 5,6-dimetil-1H-indol-3-carboxilato de bencilo (XIX).

20 A una disolución de 25,5 g del compuesto obtenido en la etapa 1 en 120 ml de DMF, se añaden 8,60 g de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Se desgasifica con nitrógeno, después se añaden 0,703 g de acetato de paladio y se calienta en medio de reacción a 120°C durante 7 horas. Se añade AcOEt, después se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. Después de la trituration del residuo sólido con éter iso, se obtienen 12,3 g del compuesto esperado en forma de un polvo beis.

25 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,29 (3H, s); 2,30 (3H,s); 5,32 (2H, s); 7,24 (1H, s); 7,30-7,50 (5H, m); 7,76 (1H,s); 7,98 (1H, d); 11,70 (1H, br).

Procediendo según el mismo modo de operación, se prepara el compuesto de fórmula (XIX) a continuación:

R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm):
CF <sub>3</sub>	H	5,38 (2H, s); 7,35-7,55 (6H, m); 7,71 (1H, d); 8,33 (1H, s); 8,35 (1H, s); 12,35 (1H, br).

Etapa 3: ácido 5,6-dimetil-1H-indol-3-carboxílico.

A una disolución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa 2 en 120 ml de MeOH, se añaden 0,54 g de Pd/C 10% y 16,9 g de formiato de amonio. Se calienta a reflujo durante 2 horas. Se filtra sobre talco y se evapora el filtrado.

- 5 El residuo sólido se extrae con AcOEt. Se lava con una disolución de HCl 0,1N, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se obtienen 2,87 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,31 (6H, s); 7,23 (1H, s); 7,77 (1H, s); 7,85 (1H,s); 11,50 (1H, br); 11,80 (1H, br).

Procediendo según el mismo modo de operación, se prepara el compuesto de fórmula (VIII: X = CH) a continuación:

	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm):
Preparación 2.7	CF <sub>3</sub>	H	7,48 (1H, d); 7,79 (1H, d); 8,06 (1H,s); 8,69 (1H, s); 12,05 (2H, br).

- 10 Los 3-carboxiindazoles (compuestos de fórmula VIII, X=N) se sintetizan a partir de isatinas comerciales según el método descrito en Synthetic Communications (2005), 2681-2684.

3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IV).

Preparación 3.1

Ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxílico.

- 15 (IV): X = CH; R<sub>4</sub> = Cl; R<sub>5</sub> = H; Z = Me.

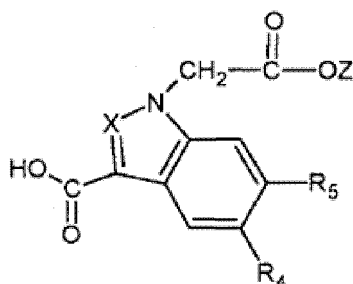
A una mezcla de 4,50 g de NaH (60% en aceite) en 400 ml de DMF a -10°C, se añaden, gota a gota, 110 ml de una disolución que contiene 10 g de ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (comercial) en DMF. Después de volver a TA, se deja con agitación durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción a -20°C. Se añaden, gota a gota, 4,86 ml de bromoacetato de metilo, se deja volver a TA en un periodo de 5 horas y se deja durante 15 horas con agitación. Se añade el medio de reacción a 1L de una mezcla AcOEt/HCl 1N, se recoge la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lava con agua, con salmuera, después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se obtienen 8,9 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

- 20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 3,70 (3H, s); 7,26 (1H, d); 7,57 (1H, d); 7,98 (1H,s); 8,12 (1H, s); 12,3 (1H, br).

- 25 Procediendo según el modo de operación descrito en la preparación 3.1, se preparan los compuestos de fórmula (IV) en la que X = CH y Z = Me reunidos en la TABLA III a continuación:

TABLA III

	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 3.2	Me	H	2,42 (3H, s); 3,70 (3H, s); 5,21 (2H, s); 7,06 (1H, d); 7,37 (1H, d); 7,83 (1H, s); 8,00 (1H, s); 12,00 (1H, br).
Preparación 3.3	OMe	H	3,69 (3H, s); 3,79 (3H, s); 5,20 (2H, s); 6,86 (1H, d); 7,39 (1H, d); 7,50 (1H, s); 7,99 (1H, s); 12,05 (1H, br).
Preparación 3.4	CF <sub>3</sub>	H	3,72 (3H, s); 5,35 (2H, s); 7,55 (1H, d); 7,78 (1H, d); 8,26 (1H, s); 8,36 (1H, s); 12,50 (1H, br).



((IV) : X = CH ; Z = Me)

Preparación 3.5	Br	H	3,71 (3H, s); 5,27 (2H, s); 7,37 (1H, d); 7,53 (1H, d); 8,14 (2H, m); 12,25 (1H, br).
Preparación 3.6	Me	Me	2,32 (6H, s); 3,70 (3H, s); 5,18 (2H, s); 7,26 (1H, s); 7,79 (1H, s); 7,92 (1H, s); 11,90 (1H, br).
Preparación 3.7	Cl	Cl	3,71 (3H, s); 5,27 (2H, s); 8,00 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,16 (1H, s); 12,45 (1H, br).

## 4. Preparaciones de los compuestos de fórmula (XIII).

## Preparación 4.1

Ácido 1-acetil-5-cloro-6-fluoro-1H-indol-3-carboxílico.

5 (XIII): X = CH; R<sub>4</sub> = Cl; R<sub>5</sub> = F; Pg = -COMe.

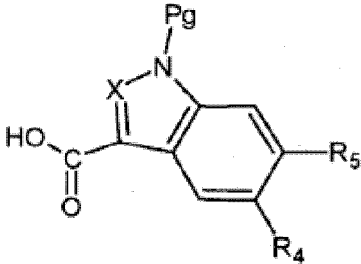
Se enfría a 0°C una disolución de 4,4 g del compuesto de la Preparación 2.5 en 100 ml de DCM, se añaden 6,28 ml de trietilamina y 0,51 g de DMAP después, gota a gota, 1,47 ml de cloruro de acetilo y se deja 3 horas con agitación. Se lava la mezcla de reacción con una disolución de HCl 1N, después con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 4,82 g del compuesto esperado en forma de polvo blanco.

10

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,74: s: 3H; 8,13: d: <sup>1</sup>H; 8,25: d: <sup>1</sup>H; 8,52: s: <sup>1</sup>H; 13,10: Br: 1H.

Procediendo según el modo de operación descrito en la preparación 4.1, se preparan los compuestos de fórmula (XIII) en la que Pg = -COMe reunidos en la TABLA IV a continuación:

TABLA IV

				
(XIII) : Pg = -COMe				
	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 4.2	H	Me	CH	2,49 (3H, s); 2,73 (3H, s); 7,21 (1H, d); 7,96 (1H, d); 8,20 (1H, s); 8,81 (1H, s); 12,75 (1H, br)
Preparación 4.3	F	H	CH	2,75 (3H, s); 7,27 (1H, dd); 7,76 (1H, d); 8,38 (1H, dd); 8,52 (1H, s); 12,90 (1H, br)
Preparación 4.4	Me	Br	CH	2,46 (3H, s); 2,72 (3H, s); 8,01 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,53 (1H, s); 12,85 (1H, br)
Preparación 4.5	Br	Me	CH	2,48 (3H, s); 2,73 (3H, s); 8,22 (1H, s); 8,35 (1H, s); 8,42 (1H, s); 12,95 (1H, br)
Preparación 4.6	Me	H	N	2,50 (3H, s); 2,76 (3H, s); 7,52 (1H, d); 7,98 (1H, s); 8,25 (1H, d); 13,85 (1H, br)

15

## 5. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IX).

## Preparación 5.1

1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)butan-1-ona.

(IX): R<sub>1</sub> = n-Pr; R<sub>2</sub> = Me.

20 Etapa 1: ácido 3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxílico (XXI).

A una disolución de 6,60 g de 5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo en 50 ml de DMF, se añaden 8,46 g de carbonato de potasio y 15,8 g de cloruro de tritilo. Después de 5 días a TA, se añade AcOEt, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo aceitoso así obtenido en 100 ml

de una mezcla EtOH/agua (50/50; v/v), se añaden 9,95 g de hidróxido de potasio y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se filtra el medio de reacción en caliente, se concentra el filtrado y se acidifica con una disolución de HCl 1N. Se filtra con succión el precipitado formado, se seca en vacío, después se lava con una mezcla AcOEt/éter iso (50/50; v/v) y se seca en vacío. Se obtienen 9,70 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,33 (3H, s); 7,03-7,09 (6H, m); 7,34-7,43 (9H, m); 7,61 (1H, s).

Etapa 2: N-metoxi-N,3-dimetil-1-tritil-1H-pirazol-4-carboxamida (XXII).

10 A una disolución de 9,70 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 100 ml de DCM, se añaden 10,3 g de DMAP y 10,3 g de BOP-Cl. Se añaden a continuación en porciones 3,85 g de hidrocloreto de N-metoximetanamina y se agita durante 1 hora a TA. Se concentra el medio de reacción en vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora sequedad. Se tritura con éter iso, se filtra y se seca con estufa en vacío. Se obtienen 10,4 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,34 (3H, s); 3,13 (3H, s); 3,39 (3H, s); 7,05-7,15 (6H, m); 7,33-7,44 (9H, m); 7,71 (1H, s).

Etapa 3: 1-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)butan-1-ona (XXIII).

15 A una disolución de 10,4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 130 ml de THF a -30°C, se añaden, gota a gota, 32,7 ml de una disolución 2M de cloruro de n-propilmagnesio en éter. Se deja volver a TA, después se agita durante 4 horas. Se enfría el medio de reacción a -30°C, después se añade (gota a gota al comienzo) 50 ml de agua. Se deja volver a TA, se añade 250 ml de una disolución de HCl 1N después se extrae con AcOEt. Se lava agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora a sequedad. Se tritura en éter iso, se filtra y se seca con estufa en vacío. Se obtienen 8,4 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz): δ (ppm): 0,84 (3H, t); 1,52 (2H, sext); 2,34 (3H, s); 2,62 (2H, t); 7,04-7,12 (6H, m); 7,33-7,45 (9H, m); 7,93 (1H, s).

Etapa 4: 1-(5-metil-1H-pirazol-4-il)butan-1-ona.

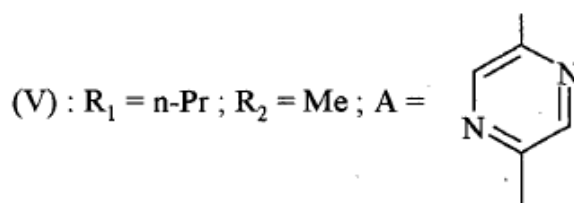
25 Se agita una suspensión de 8,4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 50 ml de HCl 4N en dioxano durante 6 horas. Se evapora a sequedad, se tritura con éter iso, se filtra y se seca en estufa en vacío. Se obtienen así 3,1 g del compuesto esperado en forma de una goma incolora.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,90 (3H, t); 1,58 (2H, sext); 2,39 (3H, s); 2,71 (2H, t); 8,15 (1H, s).

6. Preparaciones de los compuestos de fórmula (V).

Preparación 6.1

30 1-[1-(5-Aminopirazin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.

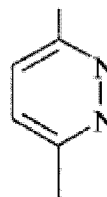


35 Se calienta a 130°C durante 20 horas una mezcla de 0,60 g del compuesto de la Preparación 5.1, 1,37 g de 5-Bromo-pirazin-2-ilamina (X), 1,36 g de carbonato de potasio, 0,38 g de prolina y 0,23 g de ioduro de cobre (I) en 15 ml de DMSO. Se añaden 100 ml de agua y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, después con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de la mezcla DCM/AcOEt de (80/20; v/v) a (40/60; v/v). Se obtienen 0,17 g del compuesto esperado en forma de polvo.

40 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,55 (3H, s); 2,80 (2H, t); 6,86 (2H, br); 7,80 (1H, s); 8,19-8,22 (2H, m).

## Preparación 6.2

1-[1-(6-Aminopiridazin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.

(V) : R<sub>1</sub> = n-Pr ; R<sub>2</sub> = Me ; A =

Etapa 1: 1-[6-(4-metoxibencilamino)-piridazin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XXX).

- 5 A una disolución de 0,30 g de 1-(6-cloropiridazin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (sintetizado según el método descrito en J. Heterocyclic Chem. 2009, 46, 584-590) en 2 ml de dioxano, se añaden 0,31 ml de 4-metoxibencilamina, después se calienta a 130°C durante 2 horas. Se evapora a sequedad, se tritura con agua, se filtra con succión el precipitado y se seca en vacío. Se recoge el precipitado con éter iso, se filtra con succión y se seca en vacío. Se obtienen 0,30 g del producto esperado en forma de polvo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,30 (3H, t); 2,69 (3H, s); 3,74 (3H, s); 4,26 (2H, q); 4,55 (2H, d); 6,91 (2H, d); 7,09 (1H, d); 7,32 (2H, d); 7,62 (1H, d); 7,67 (1H, t); 8,03 (1H, s).

Etapa 2: Ácido 1-[6-(4-metoxibencilamino)-piridazin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XXXI).

- 15 A una disolución de 3,82 g de KOH en 50 ml de agua, se añaden una disolución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 50 ml de EtOH. Se calienta a 80°C durante 2 horas. Se evapora a sequedad, después se recoge el residuo con 100 ml de agua. Se añaden, gota a gota, 68 ml de una disolución de HCl 1N con agitación. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, después se seca con estufa en vacío. Se obtienen 4,5 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.
- RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,71 (3H, s); 3,75 (3H, s); 4,57 (2H, s); 6,93 (2H, d); 7,30-7,37 (3H, m); 7,81 (1H, d); 8,04 (1H, s); 8,42 (1H, br).

- 20 Etapa 3: Ácido 1-[6-[(terc-butoxicarbonil)-(4-metoxibencil)-amino]-piridazin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XXXII).

- 25 A una disolución de 1,87 g del compuesto de la etapa anterior en 22 ml de DMF, se añaden 0,17 g de DMAP, 2,32 ml de trietilamina y 3 g de Di-terc-butildicarbonato, después se agita durante 20 horas a TA. Se añaden 0,47 g de hidróxido de potasio en disolución en 10 ml de agua, después se agita durante 20 horas. Se añaden 500 ml de agua y se lava con éter. Se tampona la fase acuosa con el tampón fosfato precargado con ácido clorhídrico 1N. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca con estufa en vacío a 50 °C. Se obtienen 1,35 g del compuesto esperado en forma de polvo.
- RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,43 (9H, s); 2,83 (3H, s); 3,71 (3H, s); 5,19 (2H, br); 6,88 (1H, d); 7,25 (1H, d); 8,05-8,21 (3H, m); 12,7 (1H, br).

- 30 Etapa 4: 3-(1-[6-[(terc-butoxicarbonil)-(4-metoxibencil)amino]piridazin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-propanoato de etilo (XXXIII).

- 35 A una disolución de 1,1 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 17 ml de THF, se añaden 0,53 g de 1,1'-carbonildiimidazol y se agita durante 20 horas a TA. Se añaden 0,82 g de bis(3-etoxi-3-oxopropanoato) de magnesio y se agita a 55°C durante 20 horas. Se añaden 50 ml de AcOEt, se lava con sosa 0,1 N, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice por elución con DCM, después por elución con una mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 1,18 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.
- RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,21 (3H, t); 1,43 (9H, s); 2,82 (3H, s); 3,72 (3H, s); 4,04 (2H, s); 4,13 (2H, q); 5,19 (2H, s); 6,88 (2H, d); 7,25 (2H, d); 8,09 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,41 (1H, s).

- 40 Etapa 5: 2-[1-[6-(4-metoxibencilamino)-piridazin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]butanoato de etilo (XII).

- 45 A una disolución de 1,15 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 23 ml de THF, se añaden 1,25 g de carbonato de potasio, 0,98 g de bromuro de tetrabutilamonio y 0,44 ml de iodoetano, después se agita a 55°C durante 20 horas. Después de volver a TA, se añaden 150 ml de AcOEt, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (97/3; v/v). Se obtienen 1,18 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,92 (3H, t); 1,15 (3H, t); 1,43 (9H, s); 1,88 (2H, quint); 2,82 (3H, s); 3,72 (3H, s); 4,10 (2H, q); 4,28 (1H, t); 5,19 (2H, s); 6,88 (2H, d); 7,25 (2H, d); 8,09 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,49 (1H, s).

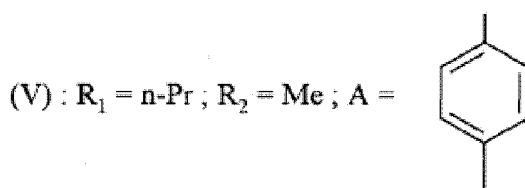
Etapa 6: 1-[1-(6-Amino-piridazin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.

- 5 Se calientan a reflujo durante 6 horas 1,18 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de HCl 6N. Después de volver a TA, se añaden 50 ml de agua, se lava con AcOEt, después se evapora a sequedad la fase acuosa. Se añaden 50 ml de una disolución de NaOH 0,2 N y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se obtienen 0,42 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,65 (3H, s); 2,82 (2H, t); 6,76 (2H, br); 7,00 (1H, d); 7,59 (1H, d); 8,27 (1H, s).

Preparación 6.3

1-[1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.



Etapa 1: 3-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-3-oxopropanoato de etilo (XXVII).

- 15 A una disolución de 3 g de ácido 5-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (XXVI) en 120 ml de THF, se añaden 2,95 g de 1,1'-carbonildiimidazol y se deja 20 horas bajo agitación a TA. Se añaden 5,2 g de bis(3-etoxi-3-oxopropanoato) de magnesio (sintetizado según el método descrito en Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 72-74) y se calienta a 45°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, después con la mezcla DCM/EtOH (99,5/0,5; v/v). Se obtienen 2,82 g del compuesto esperado.

20 RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,28 (3H, t); 2,70 (3H, s); 3,88 (2H, s); 4,26 (2H, q); 7,70 (2H, d); 8,09 (1H, s); 8,42 (2H, d).

Etapa 2: 2-[[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]butanoato de etilo (XXVIII).

- 25 Se enfría a 0°C una disolución de 2,44 g del compuesto de la etapa anterior en 25 ml de THF, se añaden, en porciones, 0,34 g de NaH (60% en aceite) y se deja 30 minutos con agitación. Se añaden a continuación 0,92 ml de iodoetano y se deja 24 horas con agitación a TA. Se añade lentamente agua, después se concentra la mezcla de reacción en vacío. Se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (gradiente de 10 a 20% de AcOEt). Se obtienen 2,19 g del compuesto esperado.

30 RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,02 (3H, t); 1,28 (3H, t); 2,06 (3H, m); 2,72 (3H, s); 3,97 (1H, t); 4,23 (2H, q); 7,70 (2H, d); 8,18 (1H, s); 8,42 (2H, d).

Etapa 3: 1-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona (XI).

- 35 Se calientan a 105°C durante 2 horas 2,4 g del compuesto de la etapa anterior en 58 ml de una disolución acuosa de HCl al 37%. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C, se añaden lentamente 60 ml de NaOH al 35%, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 1,8 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,02 (3H, t); 1,78 (2H, m); 2,75 (3H, s); 2,85 (2H, t); 7,70 (2H, d); 8,10 (1H, s); 8,42 (2H, d).

- 40 Etapa 4: 1-[1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.

Se cuele, con flujo controlado de argón, 450 ml de EtOH sobre 5 g de paladio/carbono. Se añade a continuación una suspensión de 48,7 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de EtOH, después 181 ml de ciclohexano y se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento a TA, se filtra la mezcla de reacción sobre Célite®, se lava con AcOEt y se concentra el filtrado en vacío. Se recoge el residuo con éter de petróleo, se filtra con succión el



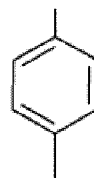
precipitado formado, se lava con éter de petróleo y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 41,3 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,60 (2H, m); 2,41 (3H, s); 2,77 (2H, t); 5,6 (2H, br); 6,66 (2H, d); 7,10 (2H, d); 8,14 (1H, s).

#### 5 Preparación 6.4

1-[1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]propan-1-ona.

(V) : R<sub>1</sub> = Et ; R<sub>2</sub> = Me ; A =



Etapa 1: 2-Metil-3-[5-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-3-oxo-propanoato de etilo.

10 A 0,50 g del compuesto obtenido en la etapa 1 de la Preparación 6.3 en 5 ml de THF a 0°C, se añaden lentamente en pequeñas porciones 0,07 g de NaH (60% en aceite). Se deja agitar 30 minutos, después se añaden 0,15 ml de yodometano. Después de 24 h a TA, se añade lentamente agua y se evapora el THF. Se extrae el residuo con DCM y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se recristaliza el residuo en ciclohexano para obtener 0,5 g de un sólido amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,16 (3H, t); 1,32 (1H, d); 2,61 (3H, s); 4,09 (2H, q); 4,44 (1H, q); 7,90 (2H, d); 8,38-8,44 (3H, m).

Etapa 2: 1-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]propan-1-ona.

20 Se calientan 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 13 ml de HCl 35% a 105°C durante 2 horas. Se enfría a 0°C y se añaden lentamente 14 ml de NaOH 35 %. Se extrae con AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla AcOEt/ciclohexano (gradiente de 0 a 20% de AcOEt). Se obtienen 0,39 g de un sólido beis.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,08 (3H, t); 2,62 (3H, s); 2,89 (2H, q); 7,88 (2H, d); 8,36-8,43 (3H, m).

Etapa 3: 1-[1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]propan-1-ona.

25 Se disuelven 0,5 g del compuesto de la etapa anterior en 20 ml de una mezcla AcOEt/MeOH (50/50; v/v). Se reduce con ayuda del aparato de hidrogenación en continuo H-Cube (Cartucho Pd 10%, Modo Full H<sub>2</sub>, 50°C, caudal 1ml/min). Se concentra a sequedad, se recoge el residuo sólido con éter iso, se filtra con succión el precipitado formado y se obtienen 0,25 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,07 (3H, t); 2,42 (3H, s); 2,82 (2H, q); 5,44 (2H, br); 6,64 (2H, d); 7,07 (2H,d); 8,12 (1H, s).

#### Preparación 6.5

30 1-[1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]etanona.

(V) : R<sub>1</sub> = Me ; R<sub>2</sub> = Me ; A =

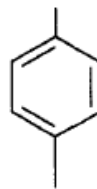


35 A 0,94 g de 1-[5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]etanona (Journal of Chemical Research, Synopses (1986), (5), 166-7) en 60 ml de una mezcla EtOH/agua (65/35; v/v), se añaden 2 ml de ácido acético y 0,64 g de Hierro(0). Se calienta a 75°C durante 2 horas. Se concentra, se filtra sobre Célite®, se neutraliza el filtrado con ayuda de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora. Se obtienen 0,70 g de polvo amarillo.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 2,41 (3H, s); 5,47 (2H, br); 6,65 (2H, d); 7,08 (2H,d); 8,12 (1H, s).

## Preparación 6.6

1-(4-Aminofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

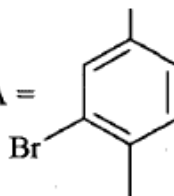
(V) :  $R_1 = \text{OEt}$  ;  $R_2 = \text{Me}$  ; A =

- 5 Se disuelven 0,1 g de 5-Metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Russian Journal of Organic Chemistry English (2000) 36, 2, 191-194) en 20 ml de una mezcla AcOEt/MeOH (50/50; v/v). Se reduce con ayuda del aparato de hidrogenación en continuo (Cartucho Pd 10%, Modo Full H<sub>2</sub>, 50°C, caudal 1ml/min). Se concentra a sequedad, se recoge el residuo sólido con éter iso y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,08 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,41 (3H, t); 4,35 (2H, q); 6,74 (2H, d); 7,20 (2H, d); 8,03 (1H, s).

## 10 Preparación 6.7

1-[1-(4-Amino-3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]butan-1-ona.

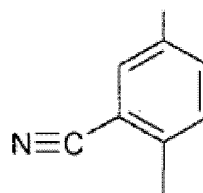
(V) :  $R_1 = n\text{-Pr}$  ;  $R_2 = \text{Me}$  ; A =

- 15 A 3 g del compuesto de la Preparación 6.3 en 50 ml de acetonitrilo, se añaden 2,2 g de N-bromosuccinimida, después se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de volver a TA, se añade una disolución de NaHCO<sub>3</sub> 1N, se extrae con AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se recoge el residuo con éter de petróleo, se filtra con succión el precipitado formado para obtener 3,5 g de un polvo beis.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,92 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,44 (3H, s); 2,78 (2H, t); 5,69 (2H, br); 6,89 (1H, d); 7,19 (1H, d); 7,49 (1H, s); 8,17 (1H, s).

## Preparación 6.8

- 20 2-Amino-5-(4-butil-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo.

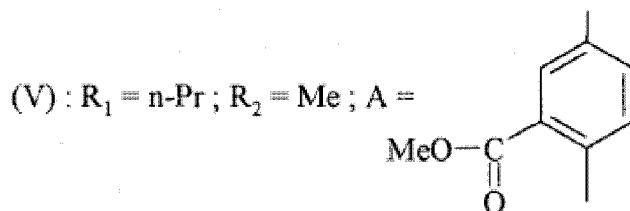
(V) :  $R_1 = n\text{-Pr}$  ;  $R_2 = \text{Me}$  ; A =

- 25 A 1 g del compuesto de la Preparación 6,7 en 20 ml de DMF en un tubo sellado, se añaden 0,44 g de cianuro de zinc y 0,18 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y se calienta a 100°C durante 7 horas. Se vierte el medio de reacción sobre una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrae con AcOEt. Se lava agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora a sequedad. Se recoge el residuo con éter iso y se filtra con succión el precipitado formado para obtener 0,71 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,92 (3H, t); 1,61 (2H, sext); 2,44 (3H, s); 2,78 (2H, t); 6,45 (2H, br); 6,90 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,58 (1H, s); 8,19 (1H, s).

Preparación 6.9

2-Amino-5-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo.



Etapa 1: Ácido 2-amino-5-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoico.

- 5 A 1,5 g del compuesto de la Preparación 6.8 se añaden 17 ml de NaOH 2N y se calienta a 100°C durante 8 horas. Se añade agua, se lava con DCM, después se acidifica con HCl 2N. Se filtra con succión el precipitado, se lava con agua y se seca en estufa en vacío. Se obtienen 1,4 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,44 (3H, s); 2,78 (2H, t); 6,88 (1H, d); 7,33 (1H, d); 7,69 (1H, s); 8,17 (1H, s).

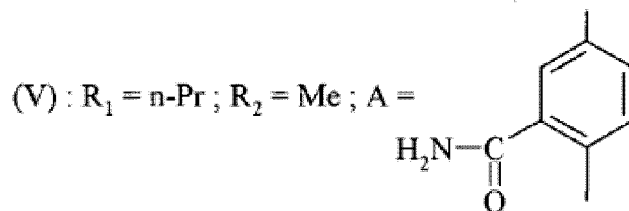
- 10 Etapa 2: 2-Amino-5-(4-butiril-5-metil-pirazol-1-il)-benzoato de metilo.

A 1 g del compuesto de la etapa anterior en 20 ml de DMF, se añaden 0,38 g de bicarbonato de potasio, después 0,24 ml de yoduro de metilo. Después de 3 horas a TA, se añade agua y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad para obtener 0,89 g de un polvo beis.

- 15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,44 (3H, s); 2,78 (2H, t); 3,80 (3H, s); 6,91 (1H, d); 6,97 (2H, br); 7,38 (1H, d); 7,72 (1H, s); 8,17 (1H, s).

Preparación 6.10

2-Amino-5-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzamida.



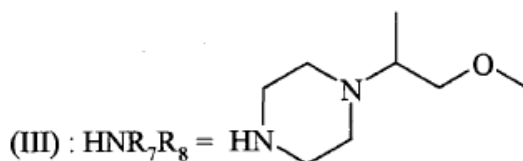
- 20 A 0,2 g del compuesto de la Preparación 6.8 en 5 ml de dioxano, se añaden 2,2 ml de NaOH 2N, después se calienta a 100°C durante 20h. Después de volver a TA, se añade agua y se extrae con DCM. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (hasta 95/5; v/v). Se obtienen 0,14 g de un polvo blanco.

- 25 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,62 (2H, sext); 2,44 (3H, s); 2,78 (2H, t); 6,81 (1H, d); 6,98 (2H, br); 7,18 (1H, br); 7,24 (1H, d); 7,65 (1H, s); 7,81 (1H, br); 8,16 (1H, s).

7. Preparaciones de los compuestos de fórmula (III).

Preparación 7.1

Dihidrocloruro de 1-(1-metoxipropan-2-il)piperazina



Etapa 1: 4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

5 A una disolución de 2 g de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 36 ml de DMF, se añaden 2,97 g de carbonato de potasio y 1,97 g de 2-bromopropanoato de metilo y después se calienta a 60°C durante 1 hora. Después de volver a TA, se añaden 150 ml de AcOEt, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora a sequedad. Se obtienen así 2,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,18 (3H, d); 1,39 (9H, s); 2,49 (4H, m); 3,26 (4H, m); 3,37 (1H, q); 3,62 (3H, s).

Etapa 2: Ácido de 2-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]propanoico.

10 A una disolución de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 30 ml de MeOH, se añaden 6,33 ml de una disolución de NaOH 2N y se agita durante 20 horas. Se añade el medio de reacción a una disolución de cloruro de amonio, después se evapora a sequedad. Se recoge el residuo sólido con una mezcla DCM/MeOH (9/1; v/v), se filtra y se evapora el filtrado. Se recoge el residuo con éter y se filtra con succión. Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,17 (3H, d); 1,39 (9H, s); 2,50 (m, 4H); 3,22-3,32 (m, 5H); 7,25 (1H, br).

15 Etapa 3: 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

20 A una disolución de 1,35 g del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 15 ml de THF, se añaden 1,10 g de 1,1'-carbonildimidazol y se agita durante 30 minutos. Además, se prepara a 0°C una disolución de 0,33 g de NaBH<sub>4</sub> en 6 ml de agua que se añaden gota a gota, a la disolución inicial de éster activado, previamente enfriado a -5°C. Se añaden 30 ml de agua y se extrae con AcOEt. Se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice por elución con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 2 a 5% de MeOH). Se obtiene así 1 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,90 (3H, d); 1,39 (9H, s); 2,42 (m, 4H); 2,57 (1H, q); 3,22-3,45 (m, 6H); 4,24 (1H, t).

Etapa 4: 4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

25 A una suspensión de 0,17 g de NaH (60% en aceite) en 5 ml de THF a 0°C, se añade una disolución de 0,49 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 5 ml de THF y se agita durante 30 minutos. Se añaden a 0°C, 0,27 ml de iodometano y se agita durante 20 horas. Se añaden 10 ml de AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice por elución con una mezcla de DCM/MeOH (97/3; v/v). Se obtienen así 0,41 g del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, d); 1,39 (9H, s); 2,42 (m, 4H); 2,70 (1H, q); 3,17-3,48 (m, 11H).

Etapa 5: Dihidrocloruro de 1-(1-metoxipropan-2-il)piperazina

A una disolución de 0,40 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 7 ml de DCM, se añaden 3,88 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Después de 2 horas a TA, se evapora a sequedad, se recoge con acetona y se filtra. Se obtienen 0,34 g del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 1,30 (3H, d); 3,31 (3H, s); 3,40-4,00 (m, 11H); 9,75 (2H, br); 11,75 (1H, br).

Preparación 7.2

Oxetan-3-ilpiperazina.

40 A una disolución de 2,0 g de piperazin-1-carboxilato de bencilo en 20 ml de acetonitrilo se añaden 2,6 g de 3-oxetanona, 1,0 g de cianoborohidruro de sodio y 0,16 ml de ácido acético, después se deja 16 horas con agitación a TA. Se diluye la mezcla de reacción en agua y se filtra a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa y se obtienen 1,7 g de un sólido blanco. Se disuelven 0,5 g de este sólido en 20 ml de EtOH, se añaden 0,2 g de Pd/C al 10% y se agita la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (4 bares) durante 3 horas. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se concentra el filtrado en vacío. Se obtiene el compuesto esperado.

45 Preparación 7.3

Ditrifluoroacetato de N-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]acetamida.

50 A una disolución de 0,748 g de N-metilacetamida en 80 ml de THF se añaden 0,341 g de NaH al 60% en aceite y se deja 10 minutos con agitación a TA. Se añaden a continuación 2 g de 4-(2-bromoetil)piperazincarboxilato de terc-butilo y se deja 16 horas con agitación a TA. Se añade agua a la mezcla de reacción, se decanta y se evapora el disolvente orgánico en vacío. Se disuelve el residuo en DCM, se filtra a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo

con DCM y se evaporan los disolventes en vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa y se obtiene un sólido blanco. Se disuelve el sólido en 5 ml de DCM, se añaden 1,2 ml de TFA y se deja 16 horas con agitación a TA. Se diluye la mezcla de reacción por adición de 100 ml de tolueno y se concentran los disolventes en vacío. Se obtienen 1,5 g del compuesto esperado.

#### 5 Preparación 7.4

Ditrifluoroacetato de (1S,4S)-2-(2-metoxietil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

A una disolución de 1,0 g de hidrocloreto de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de EtOH se añaden 2 ml de DIPEA y 0,52 ml de 1-bromo-2-metoxietano y se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de enfriamiento a TA, se diluye la mezcla de reacción por adición de agua y se filtra a través de un cartucho Chem Elut® eluyendo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo en 10 ml de DCM, se añaden 15 ml de TFA y se deja 2 horas con agitación a TA. Se añaden 100 ml de tolueno y se concentran los disolventes en vacío. Se obtienen 1,45 g del compuesto esperado.

Preparación 7.5

#### 15 Ditrifluoroacetato de (2R)-2-(ciclobutilcarbamoil)-1-metilpiperazina.

A una disolución de 1 g de (3R)-piperazin-1,3-dicarboxilato de terc-butilo en 26 ml de MeOH se añaden 0,39 ml de una disolución de formaldehído al 37% en agua, 0,32 g de cianoborohidruro de sodio y 0,994 ml de ácido acético y se deja 3 horas con agitación a TA. Se diluye la mezcla de reacción por adición de una disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo en 4 ml de DMF, se añaden 0,19 g de HOAT, 0,267 g de EDC y 0,1 g de ciclobutilamina y se deja 16 horas con agitación a TA. Se diluye la mezcla de reacción por adición de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el residuo sobre HPLC preparativa, se concentran en vacío las fracciones que contienen el producto y se liofiliza para obtener 0,31 g de un sólido blanco. Se disuelve el sólido en 2 ml de DCM, se añaden 2,5 ml de TFA y se deja 4 horas con agitación a TA. Se diluye por adición de 100 ml de tolueno y se concentran en vacío los disolventes. Se obtienen 0,94 g del compuesto esperado.

Preparación 7.6

1,1,1-Trifluoro-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol.

Etapas 1: 4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de bencilo.

A una disolución de 1 g de piperazin-1-carboxilato de bencilo en 100 ml de N-metilpirrolidina se añaden 0,47 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano y se calienta a 80°C durante 12 horas. Se añaden 0,05 ml de 1,1,1-trifluoro-2,3-epoxipropano y se calienta a 80°C durante 48 horas. Se extrae la mezcla de reacción con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de LiCl al 4%, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el residuo sobre HPLC preparativa y se obtienen 1,7 g del compuesto esperado.

#### 35 Etapas 2: 1,1,1-Trifluoro-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol.

A una disolución de 1,7 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de EtOH se añaden, con atmósfera de argón, 0,15 g de Pd/C al 10% y se deja 16 horas con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (3 bares). Se filtra la mezcla de reacción sobre Célite®, se lava con EtOH y se concentra en vacío el filtrado. Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado.

#### 40 Preparación 7.7

1-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina.

Etapas 1: 1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo.

Se deja 16 horas con agitación a TA una mezcla de 2,0 g de dihidrocloreto de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 2,36 g de NaHCO<sub>3</sub> y 2,45 g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida en 80 ml de la mezcla dioxano/agua (50/50;v/v). Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, con una disolución de HCl 0,1 M, con una disolución saturada de NaCl, se seca y se evapora en vacío el disolvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH. Se obtienen 1,9 g del compuesto esperado.

Etapas 2: 1-(2-metoxietil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo.

A una disolución de 0,475 g del compuesto de la etapa anterior en 20 ml de tolueno y 5 ml de DCM se añaden 3,6 ml de NaOH 6N, 0,051 g de bromuro de tetrabutilamonio y 0,308 g de 1-bromo-2-metoxietano y se deja 12 horas con

agitación a TA. Se añaden 0,308 g de 1-bromo-2-metoxietano y 0,05 g de yoduro de tetrabutilamonio y se deja 36 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora en vacío el disolvente. Se purifica el producto así obtenido por HPLC preparativa y se obtienen 0,24 g del compuesto esperado.

5 Etapa 3: 1-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina.

A una disolución de 0,25 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de EtOH se añaden, con atmósfera de argón, 0,025 g de Pd/C al 10% y se deja 16 horas con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar). Se filtra sobre Célite®, se lava con EtOH y se concentra en vacío el filtrado. Se obtienen 0,115 g del compuesto esperado.

Preparación 7.8

10 Trans-2-(piperazin-1-il)ciclopentanol.

Etapa 1: 4-(trans-2-hidroxiciclopentil)piperazin-1-carboxilato de bencilo.

Se enfría a 0°C una disolución de 0,524 g de piperazin-1-carboxilato de bencilo, se añaden 0,2 g de 1,2-epoxiciclopentano y se calienta a 80°C durante cuatro días. Se concentra la mezcla de reacción en vacío y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/MeOH. Se obtienen 0,32 g del compuesto esperado.

15 del compuesto esperado.

Etapa 2: Trans-2-(piperazin-1-il)ciclopentanol.

A una disolución de 0,32 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de EtOH se añaden, con atmósfera de argón, 0,025 g de Pd/C al 10% y se deja 16 horas con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (3 bares). Se filtra la mezcla de reacción sobre Célite®, se lava con EtOH y se concentra en vacío el filtrado. Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado.

20 del compuesto esperado.

Preparación 7.9

2-(Pirrolidin-3-iloxi)etanol.

Etapa 1: 3-(2-benciloxietoxi)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

Se enfría a 0°C una disolución de 1,29 g de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo en 80 ml de THF, se añaden 0,245 g de NaH al 60% en aceite, después 1,26 g de [(2-bromoetoxi)metil]benceno y 0,108 g de yoduro de tetrabutilamonio y se calienta a 80°C durante 3 horas. Se añaden 0,28 g de NaH y 0,40 g de [(2-bromoetoxi)metil]benceno y se calienta a 80°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 0,1M, con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el producto así obtenido por HPLC preparativa y se obtienen 0,46 g del compuesto esperado.

25 0,245 g de NaH al 60% en aceite, después 1,26 g de [(2-bromoetoxi)metil]benceno y 0,108 g de yoduro de tetrabutilamonio y se calienta a 80°C durante 3 horas. Se añaden 0,28 g de NaH y 0,40 g de [(2-bromoetoxi)metil]benceno y se calienta a 80°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 0,1M, con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el producto así obtenido por HPLC preparativa y se obtienen 0,46 g del compuesto esperado.

30 se obtienen 0,46 g del compuesto esperado.

Etapa 2: 2-(Pirrolidin-3-iloxi)etanol.

A una disolución de 0,459 g del compuesto de la etapa anterior en 35 ml de EtOH se añaden, con atmósfera de argón, 0,05 g de Pd/C al 10% y se deja 16 horas con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (3 bares). Se filtra la mezcla de reacción sobre Célite®, se lava con EtOH y se concentra en vacío el filtrado. Se obtienen 0,205 g del compuesto esperado.

35 del compuesto esperado.

Preparación 7.10

Trifluoroacetato de (2S,4R)-2-(ciclobutilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidina.

Etapa 1: (2S,4R)-2-(ciclobutilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 2,0 g de (4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina en 20 ml de DMF se añaden 1,17 g de HOAT, 1,66 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,615 g de ciclobutilamina. Se añaden 1,5 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se filtra la mezcla de reacción sobre un cartucho Chem Elut® eluyendo con DCM. Se concentran en vacío los disolventes y se purifica el residuo por filtración sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 1,22 g del compuesto esperado.

40 1,5 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se filtra la mezcla de reacción sobre un cartucho Chem Elut® eluyendo con DCM. Se concentran en vacío los disolventes y se purifica el residuo por filtración sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 1,22 g del compuesto esperado.

Etapa 2: Trifluoroacetato de (2S,4R)-2-(ciclobutilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidina.

A una disolución de 1,22 g del compuesto de la etapa anterior en 31 ml de DCM se añaden 3,2 ml de TFA y se deja 12 horas con agitación a TA. Se concentra en vacío, se recoge el residuo con tolueno y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 1,51 g del compuesto esperado.

45 A una disolución de 1,22 g del compuesto de la etapa anterior en 31 ml de DCM se añaden 3,2 ml de TFA y se deja 12 horas con agitación a TA. Se concentra en vacío, se recoge el residuo con tolueno y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 1,51 g del compuesto esperado.

Preparación 7.11

Ditrifluoroacetato de 2-(metoximetil)-1-metilpiperazina.

Etapa 1: 3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 5 A una disolución de 0,5 g de 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 50 ml de MeOH se añaden 0,303 g de acetato de sodio, 0,375 g de formaldehído y 0,218 g de cianoborohidruro de sodio y se deja 1 hora con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH. Se obtienen 0,31 g del compuesto esperado.

Etapa 2: 3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 10 Se enfría a 0°C una disolución de 0,125 g del compuesto de la etapa anterior en 12 ml de DMF, se añaden 0,024 g de NaH (60% en aceite) y 0,092 g de iodometano y se deja 16 horas con agitación a TA. Se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,122 g del compuesto esperado.

Etapa 3: Ditrifluoroacetato de 2-(metoximetil)-1-metilpiperazina.

- 15 A una disolución de 0,122 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de DCM se añaden 0,4 ml de TFA y se deja 12 horas con agitación a TA. Se concentra en vacío, se recoge el residuo con tolueno y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,14 g del compuesto esperado.

Preparación 7.12

3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

- 20 Etapa 1: 3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de bencilo.

- 25 Se deja 16 horas con agitación a TA una mezcla de 2,0 g de dihidrocloruro de 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 2,36 g de NaHCO<sub>3</sub> y 2,45 g de N-(benciloxicarbonilo)succinimida en 80 ml de una mezcla dioxano/agua (50/50; v/v). Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, con una disolución 0,1 M de HCl, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH. Se obtienen 1,9 g del compuesto esperado.

Etapa 2: 3-metil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de bencilo.

- 30 A una disolución de 0,475 g del compuesto de la etapa anterior en 20 ml de tolueno y 5 ml de DCM se añaden 3,6 ml de NaOH 6N, 0,051g de bromuro de tetrabutilamonio y 0,313 g de iodometano y se deja 12 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora el disolvente en vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa. Se obtienen 0,32 g del compuesto esperado.

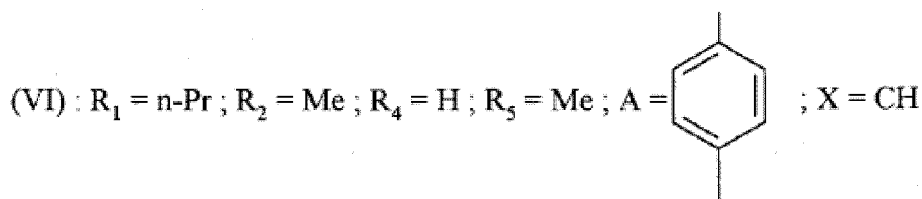
Etapa 3: 3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

- 35 A una disolución de 0,3 g del compuesto de la etapa anterior en 50ml de EtOH se añaden, bajo argón, 0,025 g de Pd/C a 10% y se deja 16 horas con agitación bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar). Se filtra la mezcla de reacción sur Célite®, se lava con EtOH y se concentra el filtrado en vacío. Se obtienen 0,166 g del compuesto esperado en forma de aceite.

8. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VI).

Preparación 8.1

- 40 N-[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-6-metil-1H-indol-3-carboxamida.



Etapa 1: 1-acetil-N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-6-metil-1H-indol-3-carboxamida (XIV).

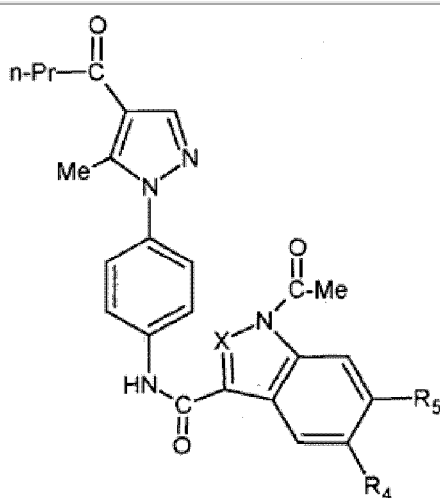
- 5 Se enfría a 0°C una mezcla de 1,03 g del compuesto de la Preparación 4.2 en 20 ml de DCM, se añaden 0,81 g del compuesto de la Preparación 6.3, 0,62 g de DMAP, después 0,97 g de hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se deja 2 horas con agitación dejando que suba la temperatura a TA. Se añaden 100 ml de AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 1N, con una disolución de NaOH 1N, con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el residuo con éter iso, se filtra con succión el precipitado formado y se seca en vacío. Se obtienen 1,39 g del compuesto esperado.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,47-2,52 (6H); 2,77 (3H, s); 2,83 (2H, t); 7,24 (1H, d); 7,55 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,13 (1H, d); 8,24 (2H, d); 8,75 (1H, s); 10,30 (1H, s).

- 10 Procediendo según el modo de operación descrito en la etapa 1, se preparan los compuestos de fórmula (XIV) reunidos en la TABLA V a continuación:

TABLA V

X	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
CH	F	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,53 (3H, s); 2,77 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,29 (1H, t); 7,56 (2H, d); 7,95 (3H, m); 8,25 (1H, s); 8,39 (1H, dd); 8,92 (1H, s); 10,35 (1H, s).
CH	Me	Br	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,48-2,52 (6H); 2,76 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,55 (2H, d); 7,94 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,58 (1H, s); 8,82 (1H, s); 10,30 (1H, s).
CH	Br	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,76 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,55 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,27 (1H, s); 8,38 (1H, s); 8,45 (1H, s); 8,86 (1H, s); 10,35 (1H, s).
CH	Cl	F	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,76 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,55 (2H, d); 7,93 (2H, d); 8,20-8,40 (3H, m); 8,92 (1H, s); 10,35 (1H, s).
N	Me	H	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,48-2,52 (6H); 2,83 (2H, t); 2,90 (3H, s); 7,54-7,62 (3H, m); 8,03-8,10 (3H, m); 8,27-8,30 (2H, m); 10,75 (1H, s).



(XIV) : Pg = -COMe

Etapa 2: N-[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-6-metil-1H-indol-3-carboxamida.

- 15 A una disolución de 1,15 g del compuesto de la etapa 1 en 40 ml de una mezcla MeOH/THF (50/50; v/v) se añaden 1,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se deja 4 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el residuo con una mezcla AcOEt/agua, se lava la fase orgánica con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el residuo con éter iso y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,9 g del compuesto esperado.

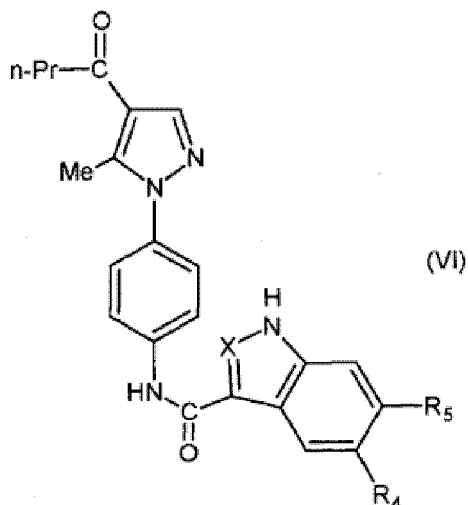
- 20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,95: t: 3H; 1,65: m: 2H; 2,42: s: 3H; 2,50: s: 3H; 2,82: t: 2H; 7,00: d: <sup>1</sup>H; 7,27: s: <sup>1</sup>H; 7,47: d: 2H; 7,95: d: 2H; 8,07: d: <sup>1</sup>H; 8,24: s: <sup>1</sup>H; 8,25: s: <sup>1</sup>H; 9,90: s: <sup>1</sup>H; 11,60: s: 1H.

Procediendo según el modo de operación descrito en la etapa 2, se preparan los compuestos de fórmula (VI) reunidos en la TABLA VI a continuación:



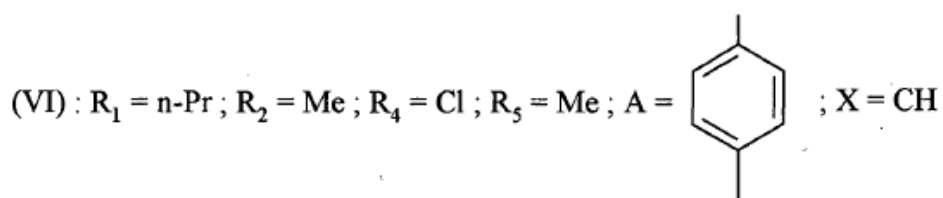
TABLA VI

	X	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 8.2	CH	F	H	0,95 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,83 (2H, t); 7,07 (1H, t); 7,47-7,55 (3H, m); 7,90 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,26 (1H, s); 8,43 (1H, dd); 10,03 (1H, s); 11,95 (1H, br).
Preparación 8.3	CH	Me	Br	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,46 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,81 (2H, t); 7,48 (2H, d); 7,73 (1H, s); 7,94 (2H, d); 8,17 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,98 (1H, s); 11,75 (1H, s).
Preparación 8.4	CH	Br	Me	0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,46 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,47-7,52 (3H, m); 7,95 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,34 (1H, s); 8,39 (1H, s); 10,00 (1H, s); 11,85 (1H, s).
Preparación 8.5	CH	Cl	F	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,81 (2H, t); 7,46-7,57 (3H, m); 7,94 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,29 (1H, d); 8,41 (1H, s); 10,10 (1H, s); 12,00 (1H, br).
Preparación 8.6	N	Me	H	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,48 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,83 (2H, t); 7,31 (1H, d); 7,51 (2H, d); 8,04 (1H, d); 8,10 (2H, d); 8,25 (1H, s); 10,55 (1H, s); 13,75 (1H, s).



## Preparación 8.7

N-[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-indol-3-carboxamida.



5

A una disolución de 1 g del compuesto de la Preparación 8.4 en 6 ml de DMF se añaden 0,5 g de cloruro de níquel (II) y se calienta con microondas durante 30 minutos a 200°C. Después de enfriamiento a TA, se añaden 60 ml de agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el residuo en la mezcla acetona/éter iso (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,66 g del compuesto esperado.

10

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,47 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 7,46-7,51 (3H, m); 7,94 (2H, d); 8,19 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,34 (1H, s); 9,95 (1H, s); 11,80 (1H, br).

## 9. Preparaciones de los compuestos de fórmula (II).

## Preparación 9.1

(3-[[5-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo.



## 5 Etapa 1: [5-cloro-3-(clorocarbonil)-1H-indol-1-il]acetato de metilo.

A una disolución de 6,00 g del compuesto de la Preparación 3.1 en 200 ml de DCM, se añaden 6,6 ml de cloruro de tionilo y algunas gotas de DMF. Después de 3h a reflujo, se evapora a sequedad y se tritura el residuo sólido con 80 ml de DCM. El precipitado formado se filtra, se lava con DCM para obtener 4,5 g de un polvo blanco.

Etapa 2: (3-[[5-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo.

- 10 A 0,17 g del compuesto de la Preparación 6.1 en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 0,16 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 0,26 g del compuesto de la etapa 1 después se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de volver a TA, se lava el medio de reacción con agua, después con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora después se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH (gradiente de 1 a 2 % de MeOH). El residuo sólido se tritura con éter iso después se filtra para obtener 0,14 g de un polvo amarillo.
- 15

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,78 (3H, s); 2,86 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,32 (2H, s); 7,31 (1H, d); 7,61 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 8,62 (1H, s); 8,86 (1H, s); 9,42 (1H, s); 11,15 (1H, s).

## Preparación 9.2

(3-[[6-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo.



- 20 Se deja 30 minutos con agitación una disolución de 0,35 g del compuesto de la Preparación 6.2 y 0,59 g de DMAP en presencia de 1 g de tamiz molecular 4A en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se añaden 0,92 g del compuesto obtenido en la etapa 1 de la Preparación 9.1, después se calienta a 80°C durante 6 horas. Después de volver a TA, se elimina el tamiz molecular por filtración, se lava el medio de reacción con agua, después con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora, después se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 0 a 5 % de MeOH) para obtener 0,51 g de un polvo blanco.
- 25

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,82 (3H, s); 2,87 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,33 (2H, s); 7,32 (1H, d); 7,62 (1H, d); 8,13 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,71 (1H, d); 11,42 (1H, s).

## Preparación 9.3

- 30 (3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-cloro-6-fluoro-1H-indol-1-il)acetato de metilo.



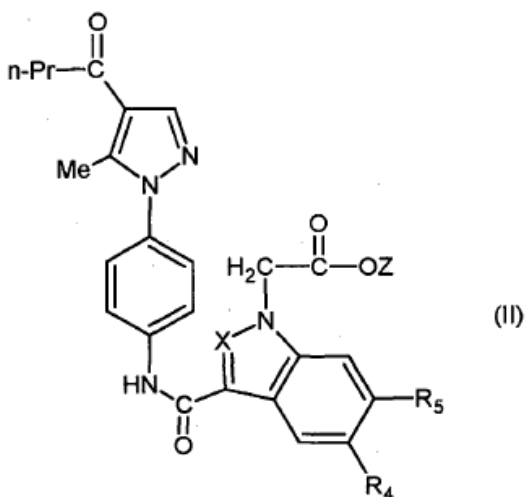
Se enfría a 0°C una disolución de 1,25 g del compuesto de la Preparación 8.5 en 15 ml de DMF, se añaden 0,47 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> después 0,49 g de bromoacetato de metilo y se deja 3 horas con agitación a TA. Se añade 50 ml de AcOEt y 100 ml de agua, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 1,38 g de un polvo blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (3H, s); 2,81 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,32 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,78 (1H, d); 7,94 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,35 (1H, s); 10,20 (1H, s).

Procediendo según el modo de operación descrito en la Preparación 9.3, se preparan los compuestos de fórmula (II) reunidos en la TABLA VII a continuación:

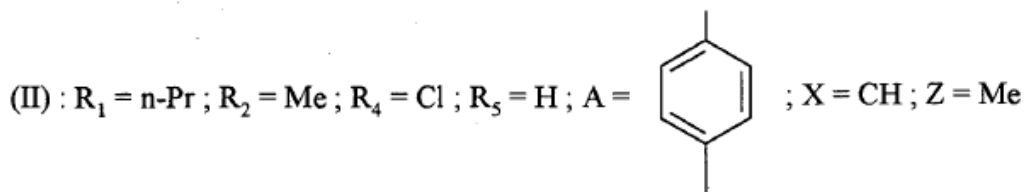
TABLA VII

	X	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Z	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 9.4	CH	F	H	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,33 (2H, s); 7,13 (1H, t); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, dd); 7,87-7,97 (3H, m); 8,24 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,10 (1H, s).
Preparación 9.5	CH	H	Me	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,81 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,26 (2H, s); 7,06 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,49 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,09 (1H, d); 8,20 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,05 (1H, s).
Preparación 9.6	CH	Me	Br	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,47 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,31 (2H, s); 7,49 (2H, d); 7,89 (1H, s); 7,94 (2H, d); 8,17 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,10 (1H, s).
Preparación 9.7	CH	Br	Me	Me	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,51 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,74 (3H, s); 5,30 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,60 (1H, s); 7,94 (2H, d); 8,26 (1H, s); 8,28 (1H, s); 8,41 (1H, s); 10,15 (1H, s).
Preparación 9.8	CH	Cl	Me	Me	0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,45 (3H, s); 2,51 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,74 (3H, s); 5,31 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,59 (1H, s); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,29 (1H, s); 10,15 (1H, s).
Preparación 9.9	N	Me	H	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,53 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,72 (3H, s); 5,55 (2H, s); 7,37 (1H, d); 7,51 (2H, d); 7,71 (1H, d); 8,06-8,10 (3H, m); 8,25 (1H, s); 10,60 (1H, s).



## Preparación 9.10

(3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoi]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de metilo.



- 5 A una disolución de 2,70 g del compuesto de la Preparación 3.1 en 50 ml de 1,2-dicloroetano se añaden 2,17 g de hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 2,61 g de DMAP y 2,67 g del compuesto de la Preparación 6.3 y se deja 20 horas con agitación a TA. Se lava la mezcla de reacción con una disolución de HCl 1N, con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada, con agua, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente en vacío. Se recoge el residuo en acetona y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 3,35 g del compuesto esperado.
- 10 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz):  $\delta$  (ppm): 0,94 (3H, t); 1,62 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,34 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,60 (1H, d); 7,94 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,20 (1H, s).

Procediendo según el modo de operación descrito en la Preparación 9.10, se preparan los compuestos de fórmula (II) reunidos en la TABLA VIII a continuación:

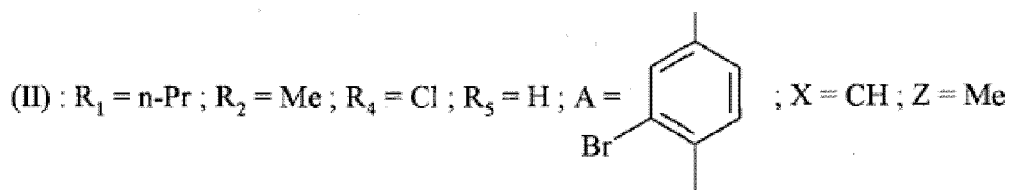
TABLA VIII

	$R_1$	$R_4$	$R_5$	RMN $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ (250 MHz): $\delta$ (ppm)
Preparación 9.11	OEt	Cl	H	/
Preparación 9.12	Me	Cl	H	2,45 (3H, s); 2,50 (3H, s); 3,73 (3H, s); 5,34 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,60 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,15 (1H, s)
Preparación 9.13	Et	Cl	H	1,06 (3H, t); 2,50 (3H, s); 2,85 (2H, q); 3,73 (3H, s); 5,26 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,60 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,15 (1H, s)
Preparación 9.14	nPr	Me	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,72 (3H, s); 5,27 (2H, s); 7,08 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,05 (1H, s)
Preparación 9.15	nPr	OMe	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,81 (2H, t); 3,72 (3H, s); 3,81 (3H, s); 5,27 (2H, s); 6,89 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,73 (1H, s); 7,95 (2H, d); 8,23 (2H, s); 10,05 (1H, s)

Preparación 9.16	nPr	CF <sub>3</sub>	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,74 (3H, s); 5,42 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,59 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,58 (1H, s); 10,30 (1H, s)
Preparación 9.17	nPr	Br	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,72 (3H, s); 5,35 (2H, s); 7,40 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,54 (1H, d); 7,94 (2H, d); 8,26 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,37 (1H, s); 10,20 (1H, s)
Preparación 9.18	nPr	Me	Me	0,95 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,34 (6H, s); 2,51 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,72 (3H, s); 5,24 (2H, s); 7,30 (1H, s); 7,49 (2H, d); 7,93-7,99 (3H, m); 8,15 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,05 (1H, s)
Preparación 9.19	nPr	Cl	Cl	0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,34 (6H, s); 2,54 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,75 (3H, s); 5,37 (2H, s); 7,51 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,04 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,38 (1H, s); 8,39 (1H, s); 10,25 (1H, s)

## Preparación 9.20

(3-[[2-Bromo-4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-fenil]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)-acetato de metilo.

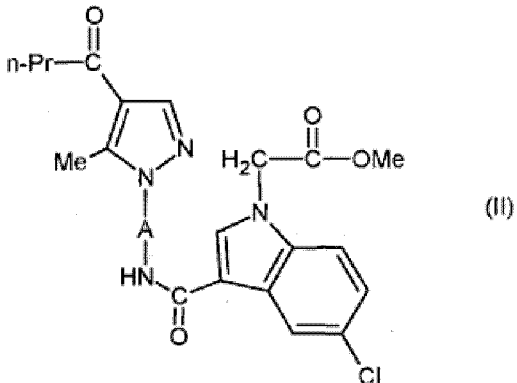
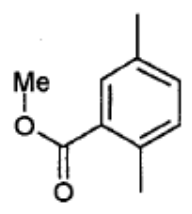
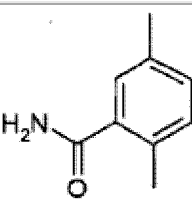


- 5 A 1,33 g del compuesto de la etapa 1 de la Preparación 9.1 en 25 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 0,63 ml de piridina, después 1 g del compuesto de la Preparación 6.7. El medio de reacción se coloca en un aparato de microondas a 80°C durante 30 min (300 W). Después de volver a TA, se añaden 50 ml de agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavan con bicarbonato de sodio saturado, con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad. El producto se tritura en acetona, después se filtra para obtener
- 10 0.89 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,34 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,57-7,63 (2H, m); 7,86 (1H, d); 7,93 (1H, d); 8,18 (1H, s); 8,30 (1H, s); 8,34 (1H, s); 9,69 (1H, s).

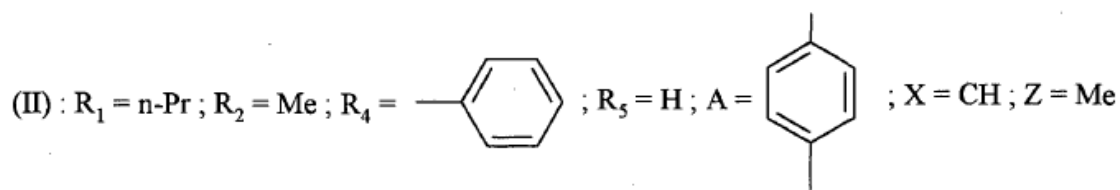
Procediendo según el modo de operación descrito en la Preparación 9.20, se preparan los compuestos de fórmula (II) reunidos en la TABLA IX a continuación:

TABLA IX

		
	A	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm)
Preparación 9.21		0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,73 (3H, s); 3,93 (3H, s); 5,39 (2H, s); 7,33 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,86 (1H, d); 8,08 (1H, s); 8,20-8,25 (2H, m); 8,38 (1H, s); 8,74 (1H, d); 11,30 (1H, s).
Preparación 9.22		0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,72 (3H, s); 5,37 (2H, s); 7,31 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,73 (1H, d); 7,94 (1H, br); 8,04 (1H, s); 8,14 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,29 (1H, s); 8,47 (1H, br); 8,86 (1H, d); 12,70 (1H, s).

## Preparación 9.23

3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-fenil-1H-indol-1-il)-acetato de metilo.



5

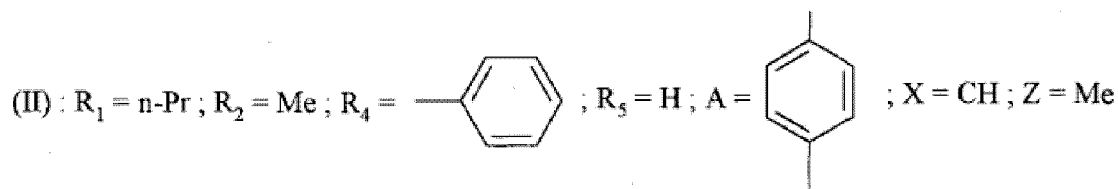
A 0,60 del compuesto de la Preparación 9.17 en 10 ml de dioxano, se añaden 0,18 g de ácido fenilborónico, 0,36 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O. Se desgasifica el medio de reacción con argón, después se añaden 0,06 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se añaden 50 ml de AcOEt y 50 ml de agua, se recupera la fase orgánica, después se extrae la fase acuosa dos veces adicionales. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, después con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evapora después se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH hasta (98/2; v/v). Se obtienen 0,39 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,96 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,54 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,75 (3H, s); 5,37 (2H, s); 7,33-7,75 (9H, m); 7,99 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,48 (1H, s); 10,20 (1H, s).

15

## Preparación 9.24

[3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-fenil]carbamoil]-5-(dimetilamino)-1H-indol-1-il]acetato de metilo.

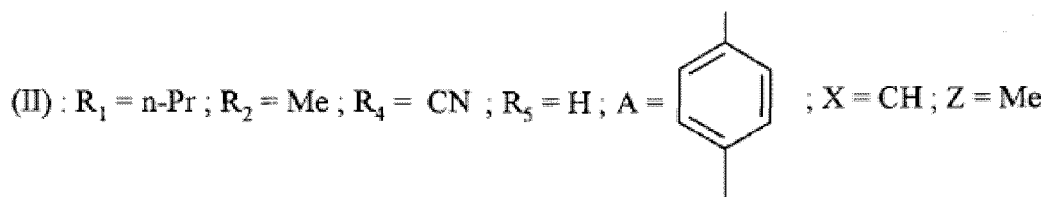


5 A 1 g del compuesto de la Preparación 9.17 en 7 ml de DMSO en un tubo con tapón, se añaden 0,26 g de prolina y 0,21 g de ioduro de cobre (I). Se desgasifica el medio de reacción con nitrógeno, después se añaden 7 ml de una disolución de dimetilamina 2M en THF. Se cierra el tubo y se calienta a 120°C durante 7 horas. Se vierte el medio de reacción sobre agua y se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. Se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH hasta (95/5; v/v). Se obtienen 0,11 g de polvo.

10 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz):  $\delta$  (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,83 (2H, t); 2,91 (6H, s); 3,71 (3H, s); 5,22 (2H, s); 6,88 (1H, d); 7,34 (1H, d); 7,47 (2H, d); 7,56 (1H, s); 7,95 (2H, d); 8,16 (1H, s); 8,24 (1H, s); 9,95 (1H, s).

## Preparación 9.25

(3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-fenil]carbamoil]-5-ciano-1H-indol-1-il)-acetato de metilo.

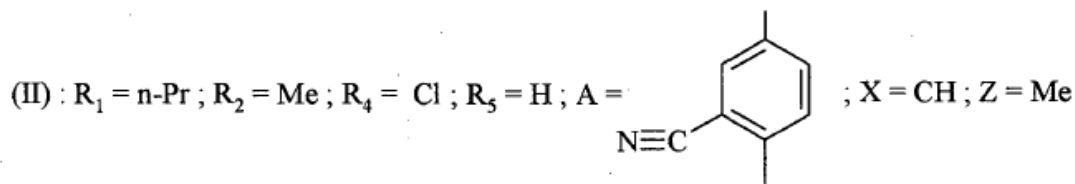


15 En un tubo con tapón, se disuelven 3 g del compuesto de la Preparación 9.17 en 40 ml de DMF. Se desgasifica el medio de reacción con argón, después se añaden 0,79 g de cianuro de zinc (II) y 0,32 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Se cierra el tubo y después se calienta a 100°C durante 7 horas. Se vierte el medio de reacción sobre una disolución diluida de bicarbonato de sodio asegurándose que al final de la adición el pH de la disolución es básico. Se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. Se tritura el residuo sólido en MeOH, después se filtra para obtener 2,2 g de polvo blanco.

20 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$  (250 MHz):  $\delta$  (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,42 (2H, s); 7,52 (2H, d); 7,66 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,61 (1H, s); 10,25 (1H, s).

## Preparación 9.26

25 (3-[[4-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-ciano-fenil]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)-acetato de metilo.



30 En un tubo con tapón, se disuelven 0,78 g del compuesto de la Preparación 9.21 en 15 ml de DMF. Se desgasifica el medio de reacción con argón, después se añaden 0,21 g de cianuro de zinc (II) y 0,08 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Se cierra el tubo y después se calienta a 100°C durante 6 horas. Se vierte el medio de reacción sobre una disolución diluida de bicarbonato de sodio asegurándose que al final de la adición el pH de la disolución es básico. Se extrae con AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. Se tritura el residuo sólido en éter iso después se filtra. Se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH hasta (95/5; v/v). Se obtienen 0,59 g de polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,59 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,73 (3H, s); 5,37 (2H, s); 7,32 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,91 (1H, d); 8,11 (1H, s); 8,17 (1H, s); 8,33 (2H, d); 10,40 (1H, s).

## EJEMPLOS

## EJEMPLO 1: Compuesto n° 1

5 (3-[[5-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)]pirazin-2-il]carbamoil)-5-cloro-1H-indol-1-il)acetato de sodio.

A 0,14 g del compuesto de la Preparación 9.1 en 6 ml de una mezcla MeOH/dioxano (50/50; v/v), se añaden 0,80 ml de una disolución acuosa de NaOH 1N y se agita durante 3h. El medio de reacción se evapora a sequedad. Se tritura el residuo sólido en agua, después se filtra con succión para obtener 0,10 g de un polvo blanco.

## EJEMPLO 2: Compuesto n° 2

10 Ácido (3-[[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)]piridazin-3-il]carbamoil)-5-cloro-1H-indol-1-il)acético;

A 2,20 g del compuesto de la Preparación 9.2 en 42 ml de dioxano, se añaden 5,30 ml de una disolución acuosa de NaOH 1N y se agita durante 2h. El medio de reacción se evapora a sequedad. Se redisuelve el residuo sólido en 30 ml de agua después se acidifica con 7 ml de una disolución de HCl 1N. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua para obtener 2,07 g de un polvo beis.

15 EJEMPLO 3 compuesto n° 3 Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil)-5-cloro-1H-indol-1-il)acético.

20 A 16,2 g del compuesto de la Preparación 9.11 en 60 ml de una mezcla MeOH/dioxano (50/50; v/v), se añaden 32,9 ml de una disolución acuosa de NaOH 2N y se agita durante 2horas. El medio de reacción se acidifica con una disolución de HCl 1N, después se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evaporan. Se tritura el residuo sólido con una mezcla acetona/éter iso (50/50; v/v) después se filtra para obtener 11 g de un polvo blanco. El precipitado formado durante la concentración del filtrado permite obtener 2,95 g adicionales, o sea 13,95 g en total.

## EJEMPLO 4: Compuesto n° 4

(3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil)-5-cloro-6-metil-1H-indol-1-il)acetato de sodio.

25 A 0,11 g de la Preparación 9.8 en 5 ml de una mezcla MeOH/dioxano (50/50; v/v), se añaden 0,22 ml de una disolución acuosa de NaOH 1N, después se evapora a sequedad. Se redisuelve el residuo sólido en un mínimo de acetona (alrededor de 1 ml) y se añade gota a gota sobre 10 ml de pentano. El precipitado formado se filtra, se seca en estufa en vacío para obtener 0,082 g de un polvo blanco.

30 Procediendo según los modos de operación descritos en los ejemplos 1 a 4, se preparan los compuestos de fórmula (I) reunidos en la TABLA X a continuación:

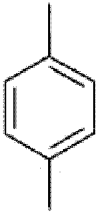

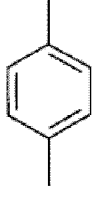
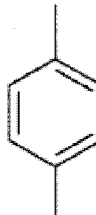
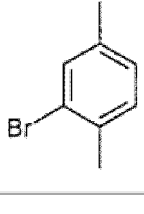
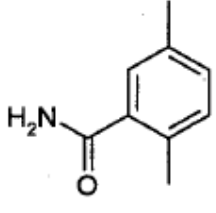
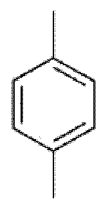
En esta tabla:

- Me representa un radical metilo;
- Et representa un radical etilo;
- nPr representa un radical n-propilo;
- 35 - Ph representa un radical fenilo;
- Na representa un compuesto en forma de sal de sodio.

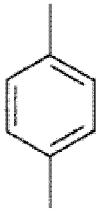
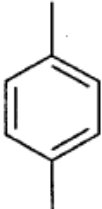
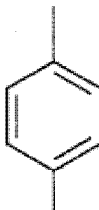
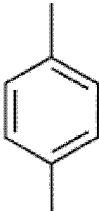
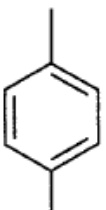
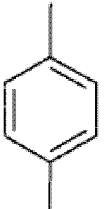


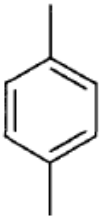
TABLA X

Compuestos n°	R <sub>1</sub>	A	X	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm):	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en μM
1	nPr		CH	OH	Cl	H	0,93 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,77 (3H, s); 2,85 (2H, t); 4,48 (2H, s); 7,20 (1H, d); 7,43 (1H, d); 8,22 (1H, s); 8,35 (1H, s); 8,63 (1H, s); 8,83 (1H, s); 9,43 (1H, s); 10,95 (1H, s).	/
2	nPr		CH	OH	Cl	H	0,93 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,82 (3H, s); 2,86 (2H, t); 5,17 (2H, s); 7,30 (1H, d); 7,61 (1H, d); 8,13 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,40 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,68 (1H, d); 11,35 (1H, s); 13,25 (1H, br).	/
3	nPr		CH	OH	Cl	H	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 5,20 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,59 (1H, d); 7,94 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,15 (1H, s); 13,30 (1H, br).	2.8
4	nPr		CH	ONa	Cl	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,42 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,48 (2H, s); 7,39 (1H, s); 7,46 (2H, d); 7,96 (2H, d); 8,18 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,31 (1H, s); 10,05 (1H, s).	3.3

5	OEt		CH	OH	Cl	H	1,30 (3H, t); 2,52 (3H, s); 4,26 (2H, q); 5,21 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,51 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,95 (2H, d); 7,98 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,15 (1H, s); 13,25 (1H, br).	/
6	Me		CH	OH	Cl	H	2,45 (3H, s); 2,52 (3H, s); 5,20 (2H, s); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,59 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,15 (1H, s); 13,25 (1H, br).	/
7	Et		CH	OH	Cl	H	1,08 (3H, t); 2,51 (3H, s); 2,84 (2H, q); 5,19 (2H, s); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,15 (1H, s); 13,25 (1H, br).	/
8	nPr		CH	OH	H	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 5,10 (2H, s); 7,04 (1H, d); 7,30 (1H, s); 7,47 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,08 (1H, d); 8,20 (1H, s); 8,23 (1H, s); 10,01 (1H, s).	63
9	nPr		CH	OH	Cl	H	MH <sup>+</sup> = 557; tr = 9,17 min (Método G)	/
10	nPr		CH	OH	Cl	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,83 (2H, t); 5,18 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,72 (1H, d); 7,95 (1H, s); 8,04 (1H, s); 8,11 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,29 (1H, s); 8,47 (1H, s); 8,86 (1H, d); 12,60 (1H, s); 13,20 (1H, br).	/
11	nPr		CH	OH	Me	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 5,12 (2H, s); 7,07 (1H, d); 7,39 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,95 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,02 (1H, s); 13,19 (1H, br).	9,6

12	nPr		CH	ONa	OMe	H	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 3,79 (3H, s); 4,41 (2H, s); 6,80 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,45 (2H, d); 7,73 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,29 (1H, s); 9,97 (1H, s).	17
13	nPr		CH	ONa	CF <sub>3</sub>	H	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,57 (2H, s); 7,45-7,49 (3H, m); 7,62 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,56 (1H, s); 8,57 (1H, s); 10,30 (1H, s).	4.6
14	nPr		CH	ONa	Br	H	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 4,51 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,39 (1H, d); 7,46 (2H, d); 7,97 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,35 (1H, s); 8,42 (1H, s); 10,23 (1H, s).	1.9
15	nPr		CH	OH	Ph	H	0,94 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 5,22 (2H, s); 7,35 (1H, t); 7,47-7,52 (4H, m); 7,56 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,70 (2H, d); 7,97 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,48 (1H, s); 10,15 (1H, s); 13,30 (1H, br).	25
16	nPr		CH	OH	Me	Me	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,36 (6H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 5,07 (2H, s); 7,28 (1H, s); 7,48 (2H, d); 7,94-7,98 (3H, m); 8,15 (1H, s); 8,24 (1H, s); 9,97 (1H, s); 13,20 (1H, br).	4.6
17	nPr		CH	ONa	Cl	Cl	0,96 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,54 (3H, s); 2,83 (2H, t); 4,51 (2H, s); 7,49 (2H, d); 7,74 (1H, s); 7,97 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 8,44 (1H, s); 10,19 (1H, s).	7.3

18	nPr		CH	ONa	F	H	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,49 (2H, s); 7,01 (1H, t); 7,37-7,49 (3H, m); 7,87 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,43 (1H, s); 10,15 (1H, s).	36
19	nPr		CH	ONa	Me	Br	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,48 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,46 (2H, s); 7,45 (2H, d); 7,63 (1H, s); 7,96 (2H, d); 8,15 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,30 (1H, s); 10,10 (1H, s).	42
20	nPr		CH	ONa	Br	Me	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,45 (2H, s); 7,40 (1H, s); 7,45 (2H, d); 7,96 (2H, d); 8,23 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,37 (1H, s); 10,09 (1H, s).	3.9
21	nPr		CH	OH	Cl	F	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 5,19 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,77 (1H, d); 7,95 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,38 (1H, s); 10,20 (1H, s); 13,33 (1H, br).	2.8
22	nPr		CH	OH	NMe2	H	0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,23 (6H, s); 5,26 (2H, s); 7,50 (2H, d); 7,70 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,99 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,52 (1H, s); 8,57 (1H, s); 10,31 (1H, s); 12,72 (1H, br).	1,2
23	nPr		CH	ONa	CN	H	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,53 (3H, s); 2,81 (2H, t); 4,61 (2H, s); 7,44 (2H, d); 7,49 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,24 (1H, s); 8,58 (1H, s); 8,60 (1H, s); 10,49 (1H, s).	4.1

24	nPr		N	ONa	Me	H	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,46 (3H, s); 2,53 (3H, s); 2,82 (2H, t); 4,80 (2H, s); 7,25 (1H, d); 7,44-7,51 (3H, m); 8,00 (1H, s); 8,11 (2H, d); 8,24 (1H, s); 10,45 (1H, s).	37
----	-----	---	---	-----	----	---	---	----

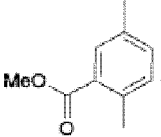
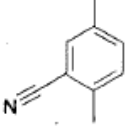
## EJEMPLO 5: Compuesto n° 25

Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenil]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acético.

- 5 A 0,71 g del compuesto de la Preparación 9.22 en 20 ml de THF, se añaden 0,03 g de hidróxido de litio y se agita durante 2 horas. Se evapora a sequedad, se tritura el residuo sólido con DCM, después se filtra con succión. Se recoge el precipitado con agua, se acidifica con 0,175 mg de  $\text{KHSO}_4$ , se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca en vacío para obtener 0,47 g de un polvo beis.

Procediendo según el modo de operación descrito en el ejemplo 5, se preparan los compuestos de fórmula (I) representados en la TABLA IX a continuación:

10 TABLA XI

Compuesto N°	R <sub>1</sub>	A	R <sub>3</sub>	RMN <sup>1</sup> H: DMSO-d <sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm):	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en μM
25	nPr		OH	0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,93 (3H, s); 5,26 (2H, s); 7,30 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,86 (1H, d); 8,08 (1H, s); 8,20-8,25 (2H, m); 8,29 (1H, s); 8,73 (1H, d); 11,30 (1H, s); 13,35 (1H, br).	/
26	nPr		OH	0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,59 (3H, s); 2,83 (2H, t); 5,17 (2H, s); 7,29 (1H, d); 7,60 (1H, d); 7,80 (1H, d); 7,91 (1H, d); 8,11 (1H, s); 8,17 (1H, s); 8,32 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,40 (1H, s).	/

## EJEMPLO 6: Compuesto n°27

Hidrocloruro de N-[5-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida.

5 A 0,10 g del compuesto del Ejemplo 1 en 5 ml de DCM, se añaden sucesivamente 0,055 g de 1-metilpiperazina (comercial) y 0,086 g de BOP-Cl. El medio es heterogéneo. Se añaden 2 ml de DMF y se agita el medio de reacción homogéneo durante una noche. Se evapora a sequedad, se añade una disolución de NaHCO<sub>3</sub> 1M y se extrae con DCM. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora en vacío. Se purifica el residuo aceitoso así obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 1 a 10 % de MeOH) para obtener 0,08 g de un polvo blanco. Se resolubiliza en 6 ml de una mezcla de DCM/acetona (50/50; v/v) después se añaden 0,09 ml de una disolución de éter clorhídrico 2N. Se evapora a sequedad, se tritura con acetona, se filtra con succión y después se seca en estufa en vacío a 60°C para obtener 0,06 g de un polvo blanco.

## EJEMPLO 7: Compuesto n°28

15 Hidrocloruro de N-[6-(4-Butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida.

A 2,65 g del compuesto del Ejemplo 2 en 80 ml de DMF, se añaden sucesivamente 1,66 g de 1-metilpiperazina (comercial), 2,18 g de piridina y 4,30 g de BOP-Cl. Se deja con agitación durante 48 h, después se vierte el medio de reacción sobre una mezcla de AcOEt y de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado formado se filtra y se lava con éter iso. El filtrado se transfiere a una ampolla de decantar y la fase orgánica se lava con agua, con salmuera, después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentra parcialmente la fase orgánica y se filtra el precipitado formado. Los dos precipitados se reúnen, se secan en estufa en vacío para obtener 2,68 g de un polvo blanco. Se pone en suspensión en 200 ml de MeOH, después se añaden 6,6 ml de una disolución de HCl 1N en éter y se agita durante 1 h. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter iso, después se seca en estufa en vacío 40°C para obtener 2,29 g de un polvo amarillo claro.

## EJEMPLO 8: Compuesto n° 29

Hidrocloruro de N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida.

30 A 0,11 g del compuesto del Ejemplo 2 en 10 ml de DMF, se añaden sucesivamente 0,14 g de DMAP, 0,10 g de 1-(2-metoxietil)piperazina y 0,17 g de BOP-Cl. Se agita durante una noche, después se vierte el medio de reacción sobre una mezcla de AcOEt y de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido así obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/ MeOH (gradiente de 2 a 5 % de MeOH). Se resolubiliza el producto purificado en 5 ml de una mezcla de DCM/acetona (50/50; v/v) después se añaden 0,12 ml de una disolución de éter clorhídrico 2N. Se concentra parcialmente. Un precipitado se forma lentamente. Se filtra con succión, se lava con acetona después con pentano y se seca en estufa en vacío a 60°C para obtener 0,11 g de un polvo amarillo claro.

## EJEMPLO 9: Compuesto n°30

Hidrocloruro de N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-oxo-2-[4-[2-(trifluorometoxi)etil]piperazin-1-il]etil)-1H-indol-3-carboxamida

40 A 0,15 g del compuesto del Ejemplo 2 en 20 ml de DMF, se añaden sucesivamente 0,11 g de DMAP, 0,08 g de 1-[2-(trifluorometoxi)etil]piperazina, 0,13 ml de piridina y 0,24 g de BOP-Cl y se agita a TA durante una noche. Se añade AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido así obtenido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (gradiente de 1 a 10 % de metanol) para obtener 0,08 g de polvo. Se resolubiliza el producto purificado en 4 ml de una mezcla (1:1) de metanol y de acetona, después se añaden 0,15 ml de una disolución de éter clorhídrico 2N. Se vierte sobre 30 ml de éter iso, se filtra con succión el precipitado formado y se seca en estufa en vacío a 60°C para obtener 0,06 g de un polvo blanco.

## EJEMPLO 10: Compuesto n°31

50 Hidrocloruro de N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]etil]-1H-indol-3-carboxamida

A 0,16 g del compuesto del Ejemplo 2 en 5 ml de DCM, se añaden sucesivamente 0,13 g de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina, 0,04 g de DMAP y 0,13 g de BOP-Cl y se agita a TA durante 48 h. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se tritura el residuo sólido con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> 1M. Se filtra el precipitado y se lava con agua para obtener 0,085 g de un polvo blanco. Se resolubiliza en 4 ml de una mezcla (1:1) de DMC y de

acetona, después se añaden 0,28 ml de una disolución de HCl 1N en éter. Se filtra con succión el precipitado formado, y se seca en estufa en vacío a 60°C para obtener 0,08 g de un polvo blanco.

Procediendo según el modo de operación descrito en los Ejemplos 6 a 10, se preparan los compuestos de fórmula (I) reunidos en la TABLA XII a continuación:

5 En esta tabla:

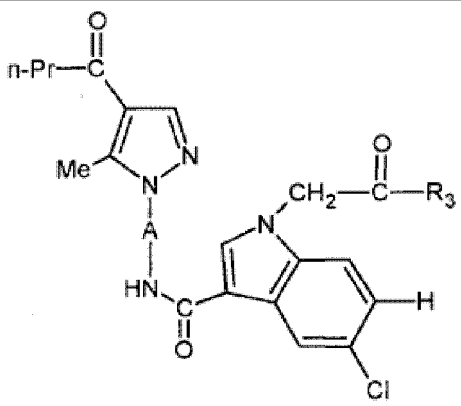
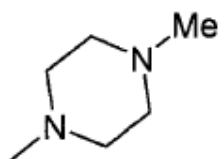
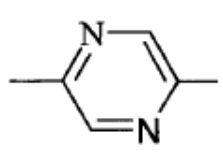
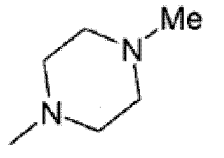
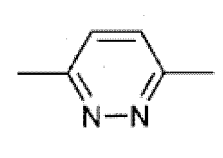
- en la columna "Sal", "-" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de hidrocloreuro, "TFA" representa un compuesto en forma de trifluoroacetato;

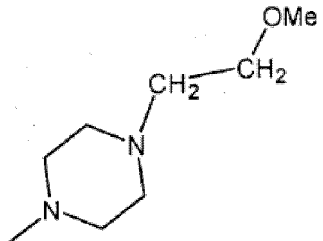
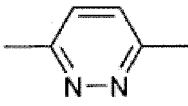
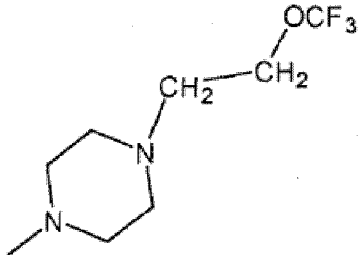
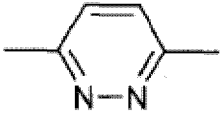
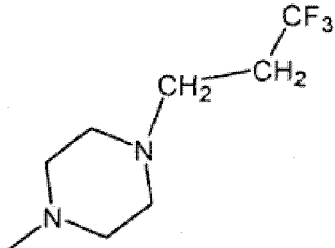
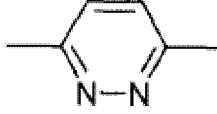
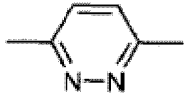
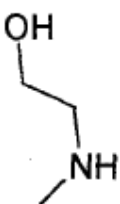
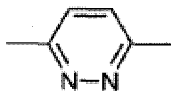
- Me representa un radical metilo;

- Et representa un radical etilo;

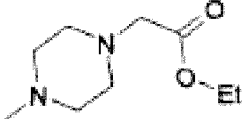
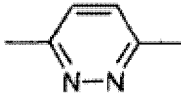
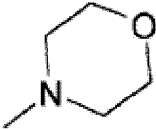
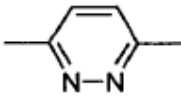
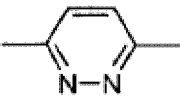
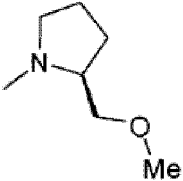
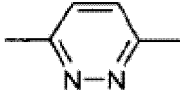
10 - nPr representa un radical n-propilo;

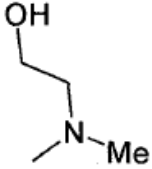

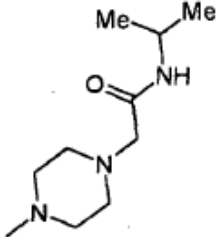
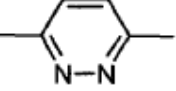
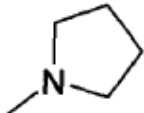
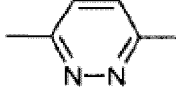
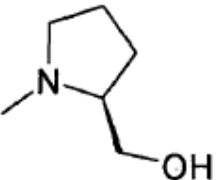
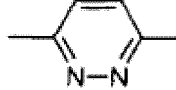
TABLA XII

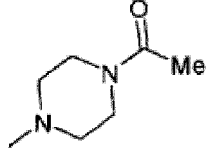
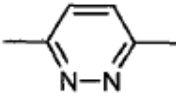
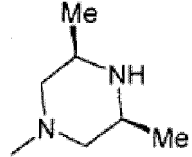
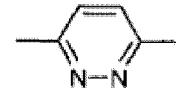
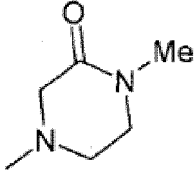
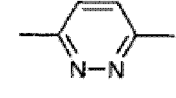
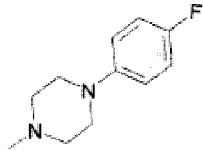
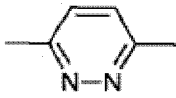
				
<b>(I) : X = -CH-</b> $R_1 = n\text{-Pr}$ $R_2 = \text{Me}$ $R_4 = 5\text{-Cl}$ $R_5 = \text{H}$				
Compuestos n°	R3	A	Sal F°C MH <sup>+</sup> ; tr (Condiciones) RMN	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en μM
27			HCl	0.30
			282	
			563; 6,69	
			(MG) RMN	
28			HCl	0.06
			287	
			563; 6,59	
			(MG) RMN	

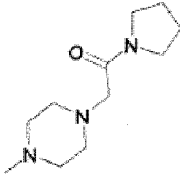
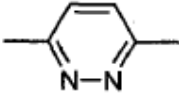
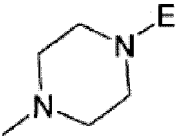
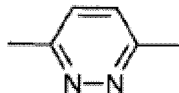
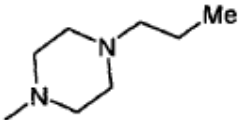
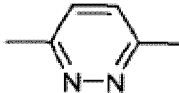
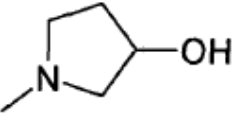
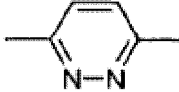
29			HCl	0.08
			258	
			607; 6,61	
			(MG)	
			RMN	
30			2 HCl	0.10
			165	
			661; 9,75	
			(MI)	
			RMN	
31			HCl	/
			230	
			645; 7,50	
			(MG)	
			RMN	
32	-NHMe		-	0,19
			-	
			494,17;	
			1,14	
			(MJ)	
			-	
33			-	0,08
			-	
			524,18;	
			1,1	
			(MJ)	
			-	

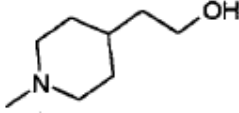
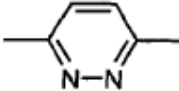

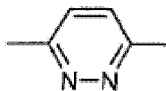
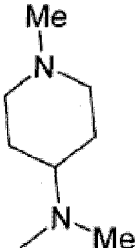
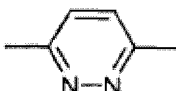
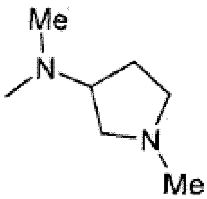
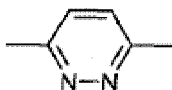


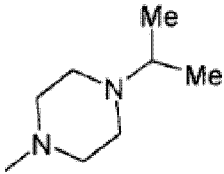
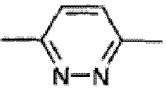
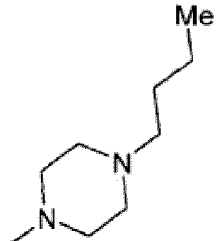
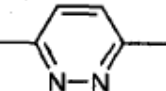
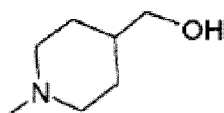
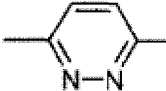
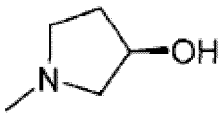
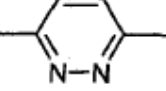
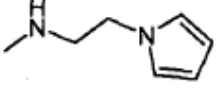
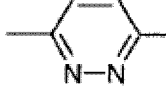
34			TFA;	0,09
			-	
			635,25	
			1,11	
			(MJ)	
35			550,2;	0,19
			1,15	
			-	
			(MJ)	
			-	
36	-NMe <sub>2</sub>		-	0,11
			-	
			508,19;	
			1,16	
			(MJ)	
37	<b>Quiral</b> 		-	0,09
			-	
			578,23;	
			1,2	
			(MJ)	
-				

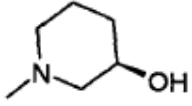
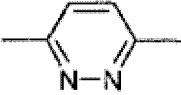
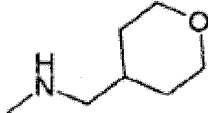
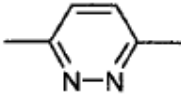
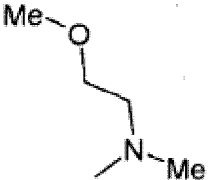
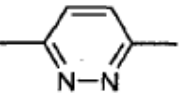
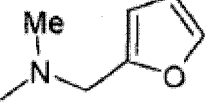
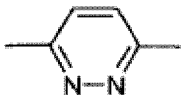
38			-	0,07
			-	
			538,2;	
			1,12	
			(MJ)	
39			TFA	0,04
			-	
			648,28;	
			1,05	
			(MJ)	
40			-	0,10
			-	
			534,2;	
			1,18	
			(MJ)	
41	<p>Quiral</p> 		-	0,11
			-	
			564,21;	
			1,14	
			(MJ)	
-				

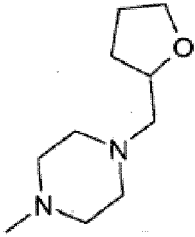
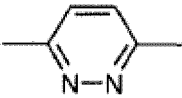
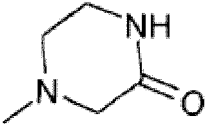
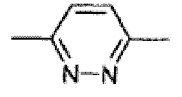
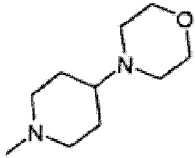
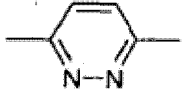
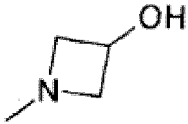
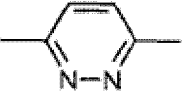
42			-	0,15
			-	
			591,22;	
			1,12	
			(MJ)	
43			TFA	0,12
			-	
			577,24; 1	
			(MJ)	
			-	
44			-	0,16
			-	
			577,21;	
			1,12	
			(MJ)	
45			-	0,42
			-	
			643,23;	
			1,24	
			(MJ)	
-				

46			TFA	0,04
			-	
			660,28;	
			1,01	
			(MJ)	
-				
47			TFA	0,06
			-	
			577,24;	
			0,99	
			(MJ)	
-				
48			TFA	0,14
			-	
			591,26; 1	
			(MJ)	
			-	
49			-	0,22
			-	
			550,2;	
			1,11	
			(MJ)	
-				

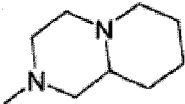
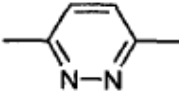
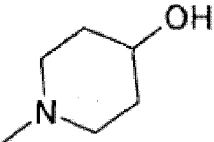

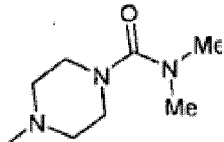
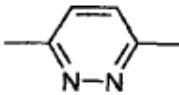
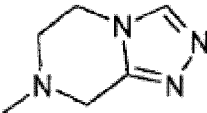
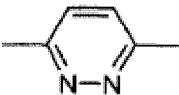
50			-	0,05
			-	
			592,24;	
			1,15	
			(MJ)	
-				
51	<b>Quiral</b> 		-	0,18
	-			
	550,2;			
	1,11			
	(MJ)			
-				
52			TFA	0,06
			-	
			591,26;	
			0,99	
			(MJ)	
-				
53			TFA	0,09
			-	
			577,24;	
			0,99	
			(MJ)	
-				

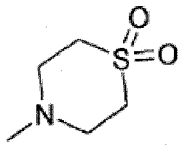
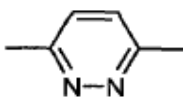
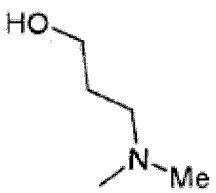
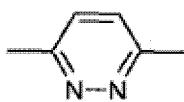
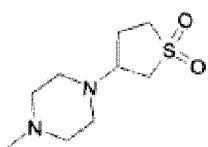
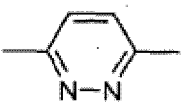
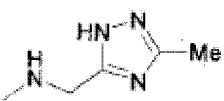
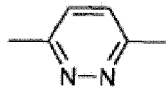
54			TFA	0,11
			-	
			591,26; 1	
			(MJ)	
55			TFA	0,16
			-	
			605,28;	
			1,01	
56			-	0,30
			578,23;	
			1,14	
			(MJ)	
57	<b>Quiral</b> 		-	0,06
			-	
			550,2;	
			1,11	
58			-	0,45
			-	
			573,21;	
			1,19	
			(MJ)	
			-	

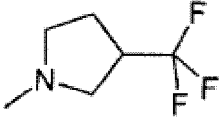
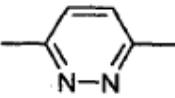
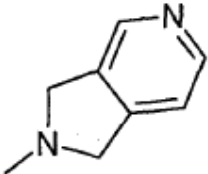
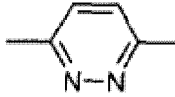
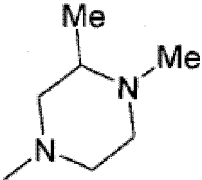
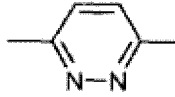
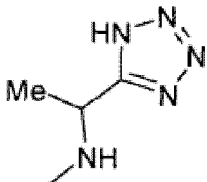
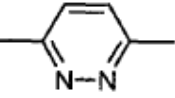
59	<p><b>Quiral</b></p> 		-	0,09
			-	
			564,21;	
			1,13	
			(MJ)	
60			-	0,09
			-	
			578,23;	
			1,16	
			(MJ)	
61			-	0,09
			-	
			552,21;	
			1,18	
			(MJ)	
62			-	0,15
			-	
			574,2;	
			1,21	
			(MJ)	
-				

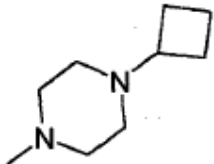
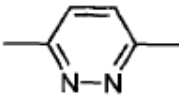
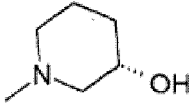
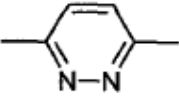
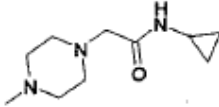
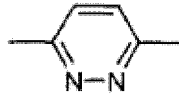
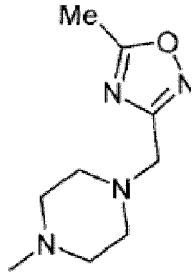
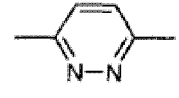
63			TFA	0,12
			-	
			633,27;	
			1,01	
			(MJ)	
-				
64			-	0,06
			-	
			563,19;	
			4,23	
			(MJ)	
-				
65			TFA	0,12
			-	
			633,27;	
			0,99	
			(MJ)	
-				
66			-	0,22
			-	
			536,18;	
			1,11	
			(MJ)	
-				

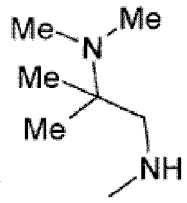
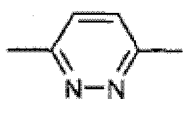
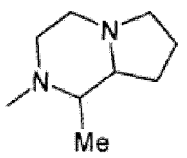
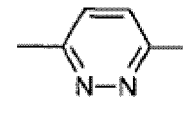
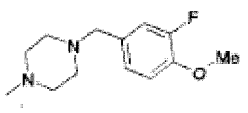
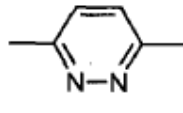
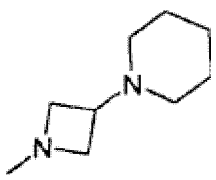
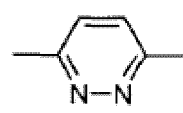
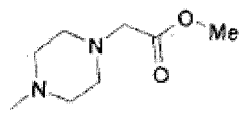
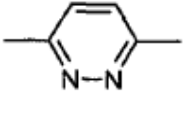


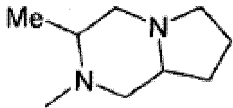
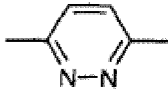
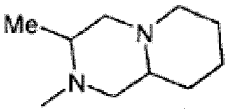
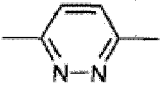
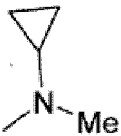

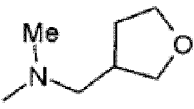
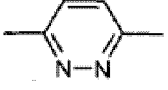
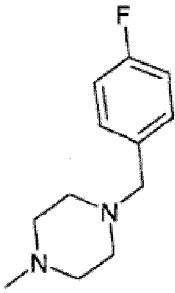
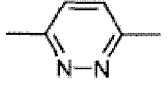
67			TFA	0,09
			-	
			603,26;	
			1,01	
			(MJ)	
-				
68			-	0,07
			-	
			564,21;	
			1,13	
			(MJ)	
-				
69			-	0,10
			-	
			620,25;	
			1,15	
			(MJ)	
-				
70			-	0,11
			-	
			587,2;	
			1,09	
			(MJ)	
-				

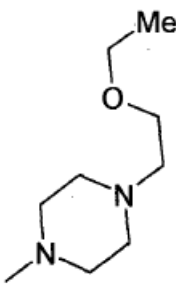
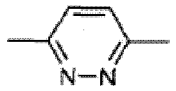
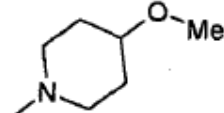
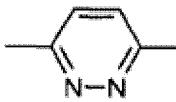
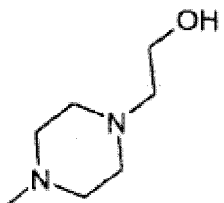
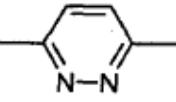
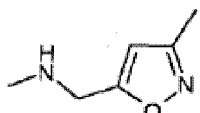
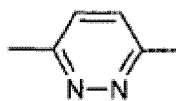
71			-	0,12
			-	
			598,16;	
			1,14	
			(MJ)	
72			-	0,06
			-	
			552,21;	
			1,13	
			(MJ)	
73			TFA	0,05
			-	
			667,22;	
			1,12	
			(MJ)	
74			-	0,12
			-	
			575,2;	
			1,08	
			(MJ)	

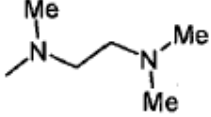
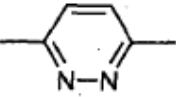
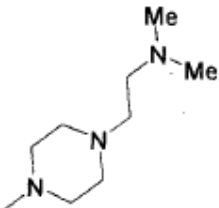
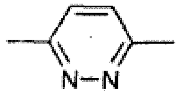
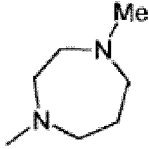
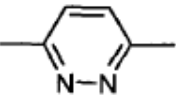
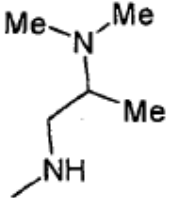
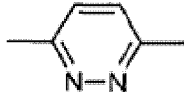
75			-	0,27
			-	
			602,19;	
			1,22	
			(MJ)	
76			-	0,06
			-	
			583,2;	
			1,08	
			(MJ)	
77			TFA	0,09
			-	
			577,24; 1	
			(MJ)	
			-	
78			-	0,28
			-	
			576,2;	
			1,12	
			(MJ)	
-				

79			TFA	0,08
			-	
			603,26;	
			1,01	
			(MJ)	
80	<b>Quiral</b> 		-	0,09
			-	
			564,21;	
			1,14	
			(MJ)	
81			-	0,04
			-	
			646,27;	
			1,05	
			(MJ)	
82			TFA	0,05
			-	
			645,25;	
			1,14	
			(MJ)	
-				

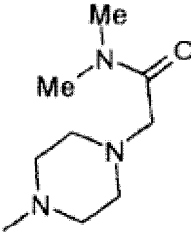
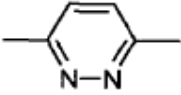
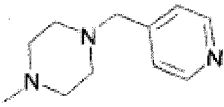
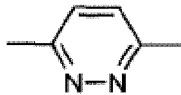
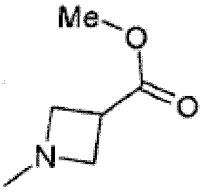
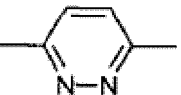
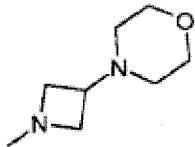
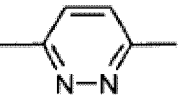
83			TFA	0,33
			-	
			579,26; 1	
			(MJ)	
84			TFA	0,09
			-	
			603,26;	
			1,01	
85			TFA	0,10
			-	
			687,26;	
			1,06	
86			TFA	0,39
			-	
			603,26; 1	
			(MJ)	
87			TFA	0,04
			-	
			621,23;	
			1,1	
			(MJ)	
			-	

88			TFA	0,09
			-	
			603,26;	
			1,01	
			(MJ)	
-				
89			TFA	0,17
			-	
			617,28;	
			1,02	
			(MJ)	
-				
90			-	0,06
			-	
			534,2; 1,2	
			(MJ)	
			-	
91			-	0,12
			-	
			578,23; 1,17	
			(MJ)	
			-	
92			TFA	0,20
			-	
			657,25;	
			1,06	
			(MJ)	
-				

93			TFA	0,15
			-	
			621,27;	
			1,02	
			(MJ)	
94			-	0,18
			-	
			578,23;	
			1,18	
			(MJ)	
95			-	0,05
			-	
			593,24;	
			1,13	
			(MJ)	
96			-	0,93
			-	
			575,19;	
			1,17	
			(MJ)	
			-	

97			-	0,09
			-	
			565,24;	
			1,14	
			(MJ)	
98			-	0,07
			-	
			620,29;	
			1,14	
			(MJ)	
99			-	0,11
			-	
			577,24;	
			1,02	
			(MJ)	
100			-	0,19
			-	
			565,24;	
			1,03	
			(MJ)	



101			-	0,11
			-	
			634,27;	
			1,03	
			(MJ)	
102			-	0,03
			-	
			640,26;	
			1,05	
			(MJ)	
103			-	0,09
			-	
			578,19;	
			1,16	
			(MJ)	
104			-	0,10
			-	
			605,24;	
			1,07	
			(MJ)	

Los análisis efectuados por RMN para algunos compuestos se dan a continuación:

Compuesto 27:

- 5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,70-4,50 (16H, m); 5,38 (2H, br); 7,29 (1H, d); 7,57 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 8,57 (1H, s); 8,85 (1H, s); 9,42 (1H, d); 11,10 (1H, s); 11,15 (1H, br).

## Compuesto 28:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,80-2,89 (8H, m); 2,93-3,25 (3H, m); 3,41-4,08 (3H, m); 4,20 (1H, d); 4,39 (1H, d); 5,35 (1H, d); 5,50 (1H, d); 7,30 (1H, d); 7,59 (1H, d); 8,14 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,58 (1H, s); 8,71 (1H, d); 10,97 (1H, br); 11,38 (1H, s).

## 5 Compuesto 29:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,82 (3H, s); 2,87 (2H, t); 2,98-3,29 (3H, m); 3,35 (3H, s); 3,36-3,42 (2H, m); 3,50-3,88 (5H, m); 4,19 (1H, d); 4,37 (1H, d); 5,36 (1H, d); 5,50 (1H, d); 7,30 (1H, d); 7,58 (1H, d); 8,14 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,58 (1H, s); 8,71 (1H, d); 10,56 (1H, br); 11,38 (1H, s),

## Compuesto 30:

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,82 (3H, s); 2,86 (2H, t); 3,11-3,80 (9H, m); 3,95-4,80 (3H, m); 5,20-5,65 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,57 (1H, d); 8,13 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,70 (1H, d).

## Compuesto 31:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (400 MHz): δ (ppm): 0,95: t: 3H; 1,65: m: 2H; 2,82: s: 3H; 2,86: t: 2H; 3,00-3,90: m: 9H; 3,95-4,70: m: 3H; 5,25-5,55: m: 2H; 7,30: d: <sup>1</sup>H; 7,57: d: <sup>1</sup>H; 8,13: d: <sup>1</sup>H; 8,24: s: <sup>1</sup>H; 8,41: s: <sup>1</sup>H; 8,59: s: <sup>1</sup>H; 8,70: d: 1H.

## EJEMPLO 11: Compuesto n° 105

Hidrocloreto de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida.

20 A 1,70 g del compuesto n°3 en 35 ml de DCM, se añaden sucesivamente 1,28 g de 1-(2-metoxietil)piperazina y 1,40 g de BOP-Cl. Se agita a TA durante 20 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se añade una disolución diluida de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se tritura en éter iso, después se filtra con succión. El producto se solubiliza en 5 ml de una mezcla DCM/acetona (50/50; v/v) después se añaden 5 ml de una disolución de HCl 1N en éter. Se precipita el hidrocloreto con 10 ml de éter, después se filtra con succión para obtener 1,96 g de un polvo blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,97-3,29 (3H, m); 3,35-3,41 (5H, m); 3,50-3,78 (5H, m); 4,18 (1H, d); 4,37 (1H, d); 5,36 (1H, d); 5,51 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,34 (1H, s); 10,22 (1H, s); 10,81 (1H, br).

F = 218°C.


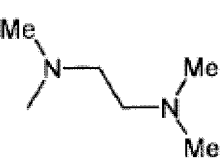
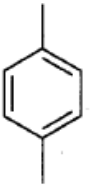
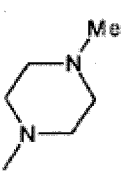
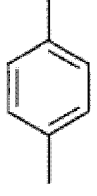
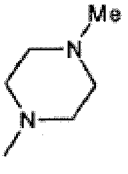
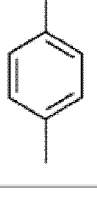
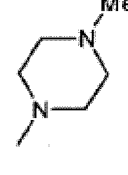
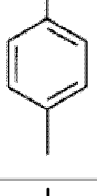
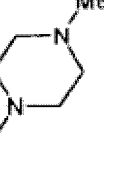
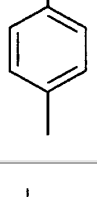
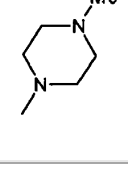
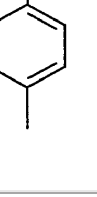
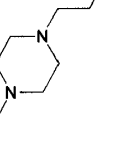
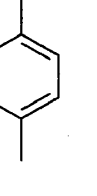
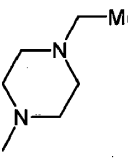
30 Procediendo según el modo de operación descrito en el Ejemplo 11 y a partir de los compuestos de fórmula (IA) correspondientes, se preparan los compuestos de fórmula (I) reunidos en la TABLEAU XIII a continuación:

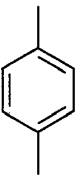
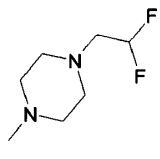
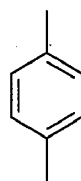
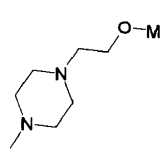
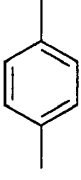
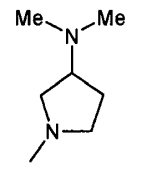
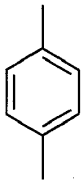
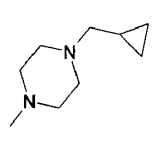
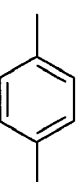
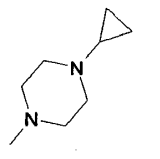
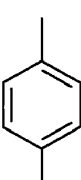
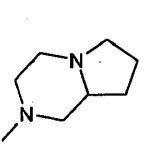
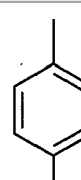
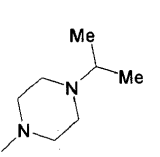
En esta tabla:

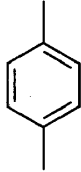
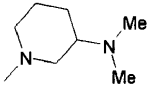
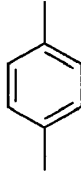
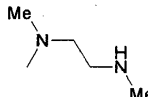
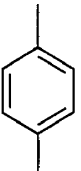
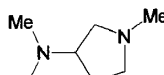
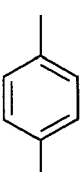
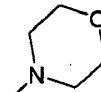
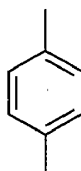
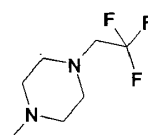
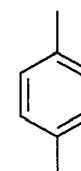
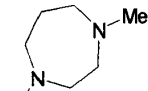
- en la columna "Sal", "Base" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de hidrocloreto, "TFA" representa un compuesto en forma de trifluoroacetato;
- 35 • Me representa un radical metilo;
- Et representa un radical etilo;
- nPr representa un radical n-propilo;

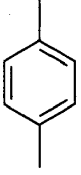
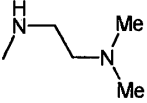
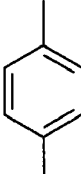
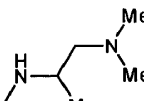
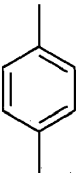
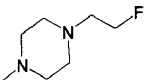
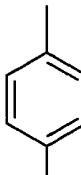
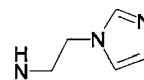
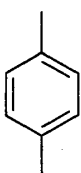
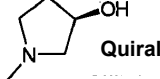
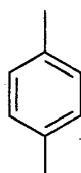
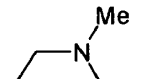
TABLA XIII

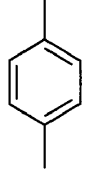
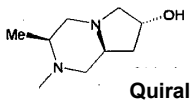
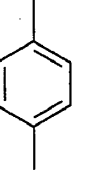
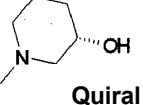
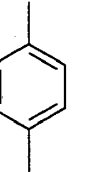
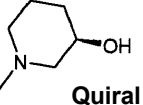
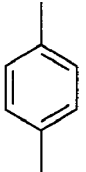
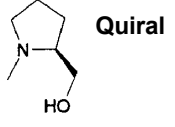
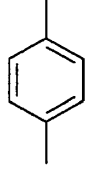
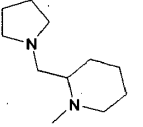
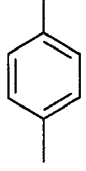
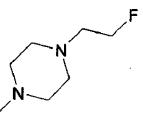
Compuestos n°	R <sub>1</sub>	A	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X	Sal, Hidrato	F <sup>o</sup> C	MH <sup>+</sup> ; tr (min)	Método	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en μM
105	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,7 H <sub>2</sub> O	218	605; 6,07	G	0.32
106	nPr			Me	Me	CH	Base, H <sub>2</sub> O	265	500; 8,48	G	2.21
107	nPr			Me	Me	CH	HCl, 3 H <sub>2</sub> O	201	555; 6,46	G	0,30
108	nPr			Me	Me	CH	Base, H <sub>2</sub> O	177	530; 8,04	G	0,98
109	nPr			Me	Me	CH	Base, H <sub>2</sub> O	300	486; 8,27		2.42

110	nPr			Me	Me	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	3,99
							179	
							557; 6,50	
							G	
111	nPr			Cl	Cl	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	3,70
							213	
							595 , 6,83	
							G	
112	nPr			Br	Me	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.36
							204	
							619; 6,78	
							G	
113	nPr			Cl	Me	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.62
							210	
							575; 13,09	
							H	
114	nPr			Me	H	CH	HCl, 1,7 H <sub>2</sub> O	0,27
							204	
							541; 6,31	
							G	
115	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,4 H <sub>2</sub> O	0.32
							243	
							561; 6,51	
							G	
116	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	0.26
							184	
							571; 6,28	
							G	
117	nPr			Me	H	CH	HCl, 0,5 H <sub>2</sub> O	0.50
							212	
							555; 6,37	
							G	

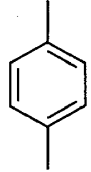
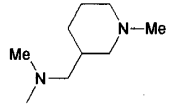
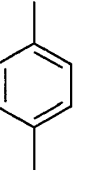
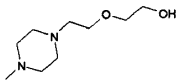
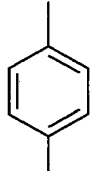
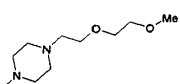
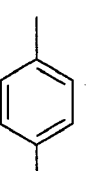
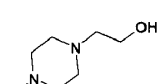
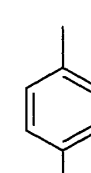
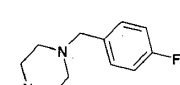
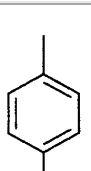
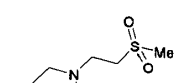
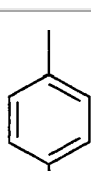
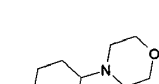
118	nPr			Me	H	CH	HCl, 1 H <sub>2</sub> O	0.29
							281	
							591; 8,22	
							G	
119	nPr			Me	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.18
							180	
							585; 6,41	
							G	
120	nPr			Me	H	CH	HCl, 1 H <sub>2</sub> O	0.27
							171	
							555; 6,3	
							G	
121	nPr			Me	H	CH	HCl, 0,5 H <sub>2</sub> O	1.06
							296	
							581; 6,49	
							G	
122	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	0.45
							199	
							567; 6,38	
							G	
123	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,1 H <sub>2</sub> O	0,35
							140	
							567; 6,54	
							G	
124	nPr			Me	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.21
							220	
							569; 6,42	
							G	

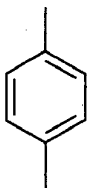
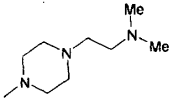
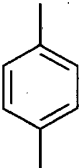
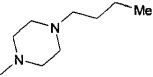
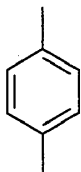
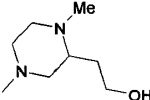
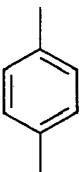
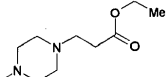
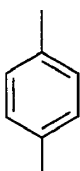
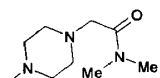
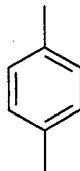
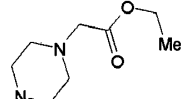
125	nPr			Me	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.58
							164	
							569; 6,37	
							G	
126	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	0.76
							164	
							529; 6,29	
							G	
127	nPr			Me	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.50
							198	
							556; 6,37	
							G	
128	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,1 H <sub>2</sub> O	0.29
							189	
							528; 8,23	
							G	
129	nPr			Me	H	CH	Base, 0,2 H <sub>2</sub> O	0,65
							143	
							609; 9,17	
							G	
130	nPr			Me	H	CH	HCl, 1,4 H <sub>2</sub> O	0.47
							200	
							555; 6,32	
							G	

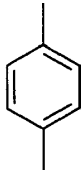
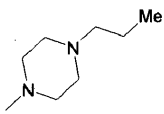
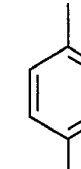
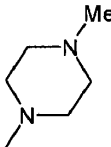
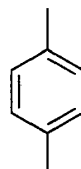
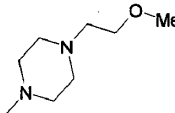
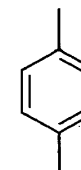
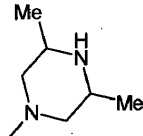
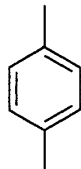
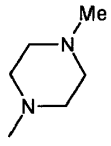
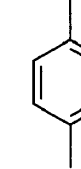
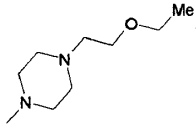
131	nPr			Me	H	CH	HCl, 1,3 H <sub>2</sub> O	0,63
							192	
							529; 6,27	
							G	
132	nPr			Me	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0,98
							140	
							543; 6,33	
							G	
133	nPr			Me	H	CH	HCl, 1,6 H <sub>2</sub> O	0,32
							192	
							573; 6,45	
							G	
134	nPr			Me	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0,95
							172	
							552; 6,22	
							G	
135	nPr			Me	H	CH	Base, H <sub>2</sub> O 0,5	0,21
							170	
							528; 7,26	
							G	
136	nPr			OMe	H	CH	HCl, 1,6 H <sub>2</sub> O	0,40
							204	
							557; 5,53	
							G	

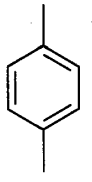
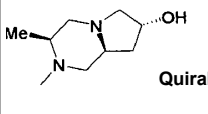
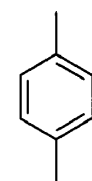
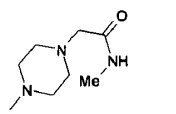
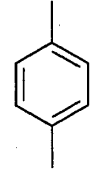
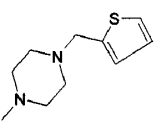
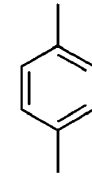
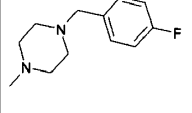
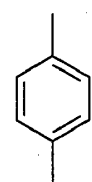
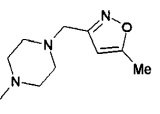
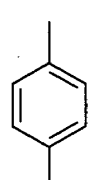
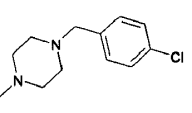
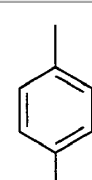
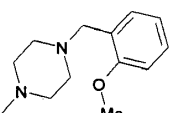
137	nPr		 <b>Quiral</b>	Me	H	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	0,39
							215	
							597; 5,83	
							G	
138	nPr		 <b>Quiral</b>	Me	H	CH	Base, 0,3 H <sub>2</sub> O	0.42
							142	
							542; 8,00	
							G	
139	nPr		 <b>Quiral</b>	Me	H	CH	Base, 0,65 H <sub>2</sub> O	0,47
							142	
							542; 7, 99	
							G	
140	nPr		 <b>Quiral</b>	Me	H	CH	HCl, 0,3 H <sub>2</sub> O	0,34
							152	
							542; 8,10	
							G	
141	nPr		 <b>Quiral</b>	Me	H	CH	HCl, 1,8 H <sub>2</sub> O	0.64
							202	
							609; 6,11	
							G	
142	nPr		 <b>Quiral</b>	Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.13
							192	
							593; 6,59	
							G	

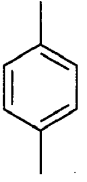
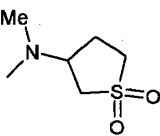
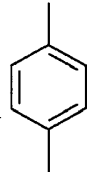
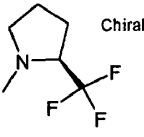
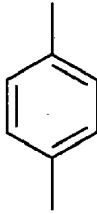
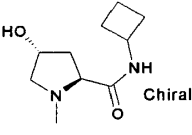
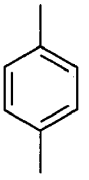
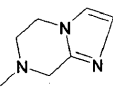
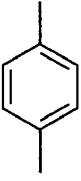
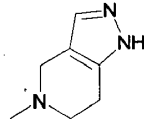
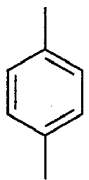
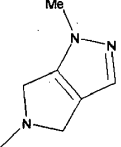
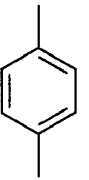
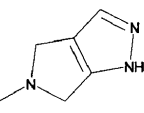


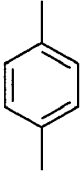
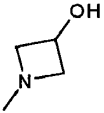
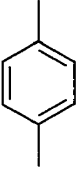
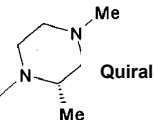
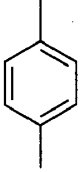
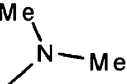
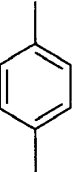
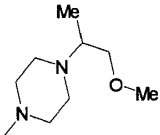
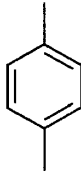
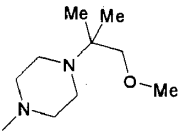
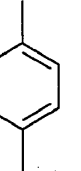
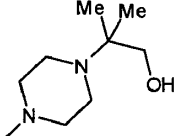
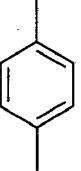
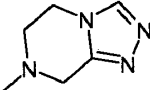
143	nPr			Me	H	CH	HCl, 2,3 H <sub>2</sub> O	0.53
							202	
							583; 6,42	
							G	
144	nPr			Cl	H	CH	HCl, 3,3 H <sub>2</sub> O	0,19
							125	
							635; 6,51	
							G	
145	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,4 H <sub>2</sub> O	0.25
							135	
							649; 6,69	
							G	
146	nPr			Cl	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.10
							212	
							591; 6,50	
							G	
147	nPr			Me	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.19
							251	
							635; 6,80	
							G	
148	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,8 H <sub>2</sub> O	0.15
							252	
							653; 6,78	
							G	
149	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O	0.41
							217	
							631; 6,45	
							G	

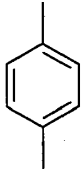
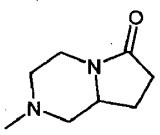
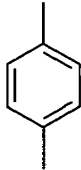
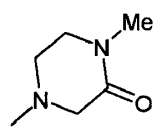
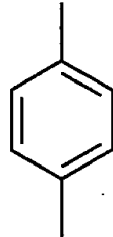
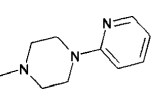
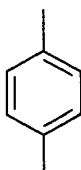
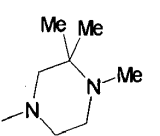
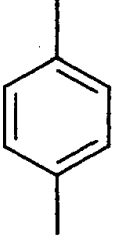
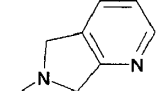
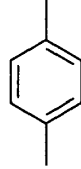
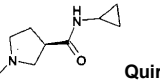
150	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,25 H <sub>2</sub> O G	0,24
							272	
							618; 6,42	
							G	
151	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,4 H <sub>2</sub> O G	0.25
							220	
							603; 6,67	
							G	
152	nPr			Cl	H	CH	HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O G	0.22
							212	
							605; 6,15	
							G	
153	nPr			Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.29
							190	
							647; 6,39	
							G	
154	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O	0.15
							210	
							632; 6,12	
							G	
155	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,15 H <sub>2</sub> O	0,26
							195	
							633; 7,53	
							G	

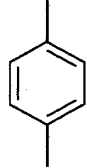
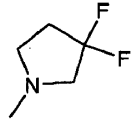
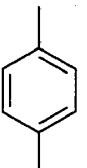
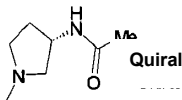
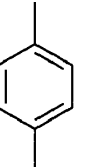
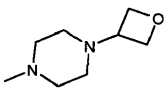
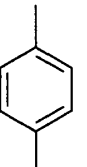
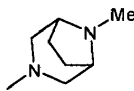
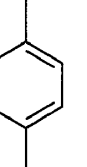
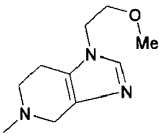
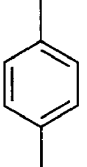
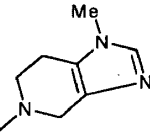
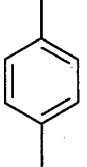
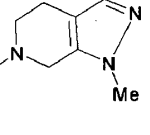
156	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,9 H <sub>2</sub> O	0,30
							279	
							589; 6,14	
							G	
157	nPr			Cl	F	CH	HCl, H <sub>2</sub> O G	0.18
							222	
							579; 6,7	
							G	
158	nPr			Cl	F	CH	HCl, H <sub>2</sub> O 0,15	0.34
							226	
							623; 6,76	
							G	
159	nPr			Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.41
							230	
							575; 6,03	
							G	
160	nPr			CN	H	CH	HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O	1.38
							209	
							552; 5,58	
							G	
161	nPr			Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.37
							196	
							619; 6,8	
							G	

162	nPr		 Me OH Quiral	Cl	H	CH	Base, H <sub>2</sub> O	0.50
							227	
							617; 6,53	
							G	
163	nPr		 Me NH O	Cl	H	CH	HCl, 0,8 H <sub>2</sub> O	0.29
							216	
							618; 6,43	
							G	
164	nPr		 S	Me	H	CH	HCl, 0,3 H <sub>2</sub> O	1,01
							240	
							623; 6,42	
							G	
165	nPr		 F	Cl	H	CH	HCl, 1,2 H <sub>2</sub> O	0,31
							195	
							655; 7,14	
							G	
166	nPr		 Me N O	Cl	H	CH	HCl, 0,6 H <sub>2</sub> O	0,14
							219	
							642; 7,52	
							G	
167	nPr		 Cl	Cl	H	CH	-	0.47
							-	
							671; 3,74	
							A	
168	nPr		 Me O	Cl	H	CH	-	0.37
							-	
							667; 3,44	
							A	

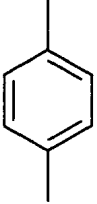
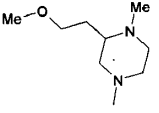
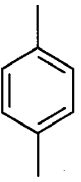
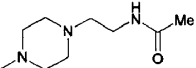
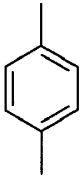
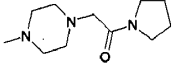
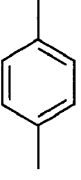
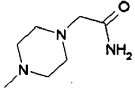
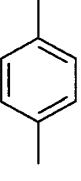
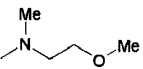
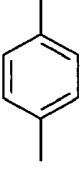
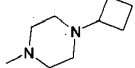
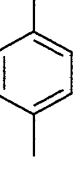
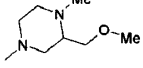
169	nPr			Cl	H	CH	- - 610; 3,24 A	0,40
170	nPr			Cl	H	CH	- - 600; 3,62 A	0.12
171	nPr			Cl	H	CH	- - 645; 3,14 A	0.57
172	nPr			Cl	H	CH	- - 584; 3,17 A	0,33
173	nPr			Cl	H	CH	- - 584; 4,50 B	0.17
174	nPr			Cl	H	CH	- - 584; 4,63 B	0.49
175	nPr			Cl	H	CH	- - 570; 4,49 B	0.29

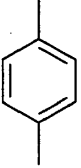
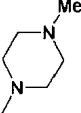
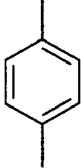
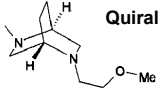
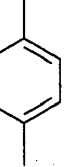
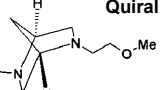
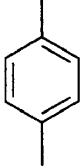
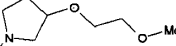
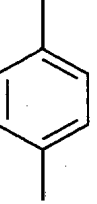
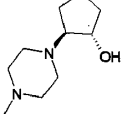
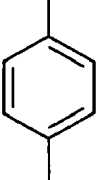
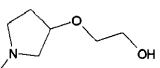
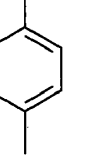
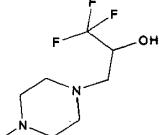
176	nPr			Cl	H	CH	- - 534; 3,05 B	0,39
177	nPr			Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O 247 575; 6,66 G	0.37
178	nPr			NMe <sub>2</sub>	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O 185 515; 5,60 G	0.50
179	nPr			Cl	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O 198 619; 6,61 G	0.17
180	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O 196 633; 6,66 G	0.24
181	nPr			Cl	H	CH	HCl, 2,2 H <sub>2</sub> O 212 619; 6,51 G	0,18
182	nPr			Cl	H	CH	- - 585; 2,96 A	0.27

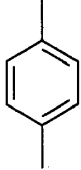
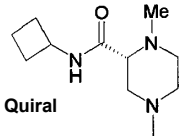
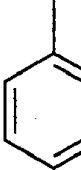
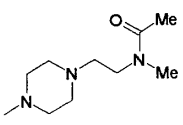
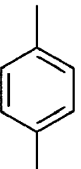
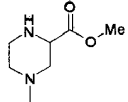
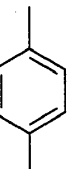
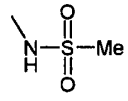
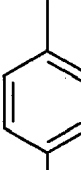
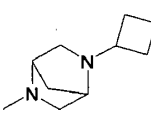
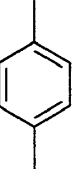
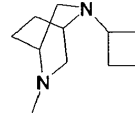
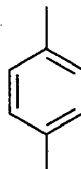
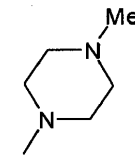
183	nPr			Cl	H	CH	- - 601; 3,12 A	0.23
184	nPr			Cl	H	CH	- - 575; 3,10 A	0.17
185	nPr			Cl	H	CH	HCl, 1,3 H <sub>2</sub> O 232 624; 9,42 I	
186	nPr			Cl	H	CH	- - 589; 2,98 A	0.25
187	nPr			Cl	H	CH	HCl, 0,3 H <sub>2</sub> O 270 581; 8,79 I	0.61
188	nPr		 Quiral	Cl	H	CH	- - 615; 3,17 A	0.55

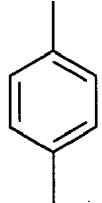
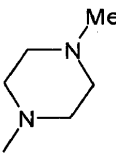
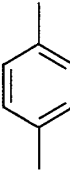
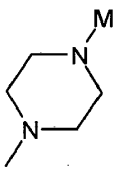
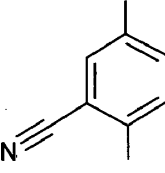
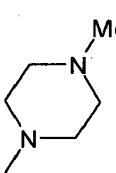
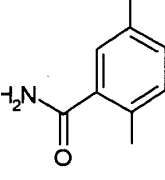
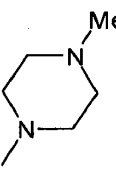
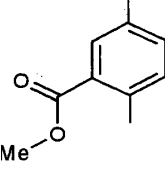
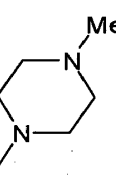
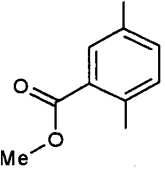
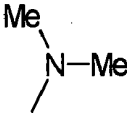
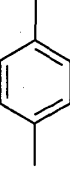
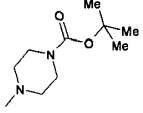
189	nPr			Cl	H	CH	- - 568; 4,70 E	0.41
190	nPr			Cl	H	CH	- - 589; 3,25 A	0.36
191	nPr			Cl	H	CH	- - 603; 3,12 A	0.16
192	nPr			Cl	H	CH	HCl 295 587; 6,54 G	0.27
193	nPr			Cl	H	CH	- - 642; 2,98 A	0.12
194	nPr			Cl	H	CH	- - 598; 2,91 A	0.20
195	nPr			Cl	H	CH	- - 598; 3,27 A	0.28

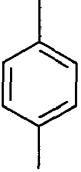
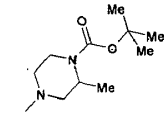
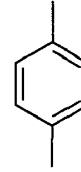
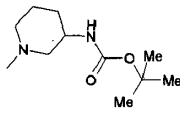
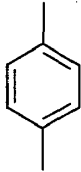
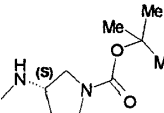
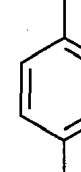
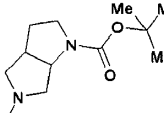
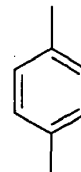
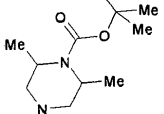
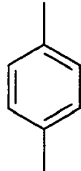
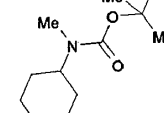
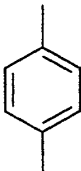
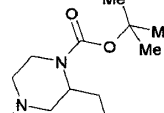


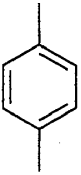
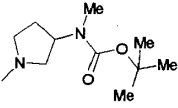
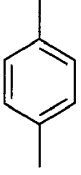
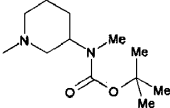
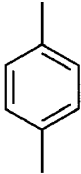
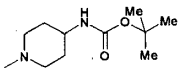
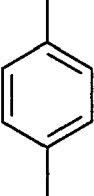
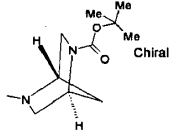
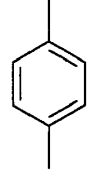
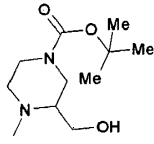
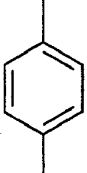
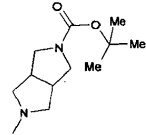
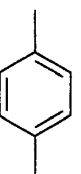
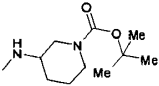
196	nPr			Cl	H	CH	- - 619; 2,96 A	0.23
197	nPr			Cl	H	CH	- - 632; 2,94 A	0.25
198	nPr			Cl	H	CH	- - 658; 3,15 A	0.41
199	nPr			Cl	H	CH	HCl, 3 H <sub>2</sub> O 221 604; 6,71 G	0.27
200	nPr			Cl	H	CH	Base 218 550; 8,79 G	0.48
201	nPr			Cl	H	CH	- - 601; 3,25 A	0.65
202	nPr			Cl	H	CH	- - 605; 3,04 C	0.43

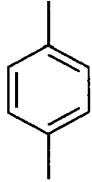
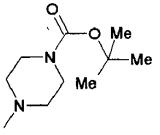
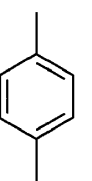
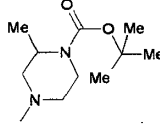
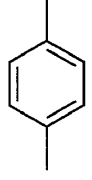
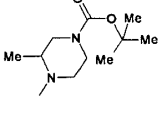
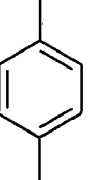
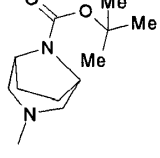
203	nPr			CF <sub>3</sub>	H	CH	HCl, H <sub>2</sub> O	0.36
							293	
							595; 6,75	
							G	
204	nPr			Cl	H	CH	-	0.44
							-	
							631; 3,26	
							A	
205	nPr			Cl	H	CH	-	0.44
							-	
							617; 3,22	
							A	
206	nPr			Cl	H	CH	-	0.83
							-	
							606; 3,27	
							A	
207	nPr			Cl	H	CH	-	0.31
							-	
							631; 3,10	
							A	
208	nPr			Cl	H	CH	-	0.37
							-	
							592; 3,07	
							A	
209	nPr			Cl	H	CH	-	0.42
							-	
							659; 3,14	
							A	

210	nPr		 Quiral	Cl	H	CH	- - 658; 3,19 A	0.70
211	nPr			Cl	H	CH	- - 646; 2,84; A	0.28
212	nPr			Cl	H	CH	RMN	/
213	nPr			Me	H	CH	HCl, 1,6 H <sub>2</sub> O 175 536; 9,02 G	4.86
214	nPr			Cl	H	CH	- - 613; 3,33 A	0.66
215	nPr			Cl	H	CH	- - 627; 3,44 A	0.76
216	Me			Cl	H	CH	HCl, 1,9 H <sub>2</sub> O 228 533; 5,89 J	0,73

217	Et			Cl	H	CH	HCl, 0,3 H <sub>2</sub> O	0.60
							241	
							547; 6,23	
							G	
218	EtO			Cl	H	CH	HCl, 1,2 H <sub>2</sub> O	0,56 SAR,96584
							261	
							563; 11,81	
							H	
219	nPr			Cl	H	CH	Base	0.54
							126	
							586; 6,67	
							G	
220	nPr			Cl	H	CH	HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0.22
							250	
							604; 12,37	
							H	
221	nPr			Cl	H	CH	-	/
							-	
							619; 6,85	
							G	
222	nPr			Cl	H	CH	-	/
							-	
							564; 9,38	
							G	
223	nPr			Me	H	CH	-	/
							-	
							627; 9,26	
							G	

224	nPr			Me	H	CH	- - 641; 9,45 G	/
225	nPr			Me	H	CH	- - 641; 9,31 G	/
226	nPr			Me	H	CH	- - 627; 8,58 G	/
227	nPr			Me	H	CH	- - ND -	/
228	nPr			Me	H	CH	- - 655; 9,26 G	/
229	nPr			Me	H	CH	- - 657; 9,09 G	/
230	nPr			Me	H	CH	- - 657; 8,25 G	/

231	nPr			Me	H	CH	- - ND -	/
232	nPr			Me	H	CH	- - ND -	/
233	nPr			Me	H	CH	- - ND -	/
234	nPr			Me	H	CH	- - 639; 9,11 G	/
235	nPr			Me	H	CH	- - 657; 8,83 G	/
236	nPr			Me	H	CH	- - 653; 8,70 G	/
237	nPr			Me	H	CH	- - 641; 9,39 G	/

238	nPr			Cl	H	CH	- - 647; 9,50 G	/
239	nPr			Cl	H	CH	- - ND -	/
240	nPr			Cl	H	CH	- - ND -	/
241	nPr			Cl	H	CH	- - 673; 9,77 G	/

5 Los compuestos N° 223 a 241 de fórmula (I) que llevan un grupo protector terc-butiloxicarbonilo sobre uno de los átomos de nitrógeno no presentan la actividad farmacológica buscada. Estos son compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (I) N° 242 a 260.

Los análisis efectuados por RMN para algunos compuestos se dan a continuación:

Compuesto 106:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,33 (6H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 2,89 (3H, s); 3,14 (3H, s); 5,22 (2H, s); 7,25 (1H, s); 7,47 (2H, d); 7,93-7,99 (3H, m); 8,09 (1H, s); 8,24 (1H, s); 9,97 (1H, s).

10 Compuesto 107:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,33 (6H, s); 2,52 (3H, s); 2,78-2,84 (5H, m); 2,91-3,24 (3H, m); 3,39-3,75 (3H, m); 4,11-4,45 (2H, m); 5,20-5,45 (2H, m); 7,27 (1H, s); 7,47 (2H, d); 7,95-8,01 (3H, m); 8,12 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,06 (1H, s); 11,18 (1H, br).

Compuesto 114:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,78-2,81 (5H, m); 2,93-3,24 (3H, m); 3,41-3,64 (3H, m); 4,15-4,46 (2H, m); 5,29 (1H, d); 5,43 (1H, d); 7,06 (1H, d); 7,37 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,97 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,17 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,06 (1H, s); 10,60 (1H, br).

## ES 2 469 104 T3

### Compuesto 115:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,78-2,89 (5H, m); 2,93-3,24 (3H, m); 3,39-3,69 (3H, m); 4,20 (1H, s); 4,39 (1H, s); 5,35 (1H, d); 5,50 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,31 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,95 (1H, br).

### 5 Compuesto 119:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,97-3,28 (3H, m); 3,34 (3H, s); 3,35-3,41 (2H, m); 3,50-3,77 (6H, m); 4,20 (1H, d); 4,38 (1H, d); 5,29 (1H, d); 5,42 (1H, d); 7,06 (1H, d); 7,39 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,98 (2H, d); 8,03 (1H, s); 8,20 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,08 (1H, s); 10,80 (1H, br).

### Compuesto 128:

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,48-3,70 (8H, m); 5,31 (2H, s); 7,06 (1H, d); 7,37 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,97 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,20 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,01 (1H, s).

### Compuesto 136:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,78-3,25 (8H, m); 3,40-3,68 (3H, m); 3,80 (3H, s); 4,13-4,49 (2H, m); 5,28 (1H, d); 5,43 (1H, d); 6,87 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,74 (1H, s); 7,97 (2H, d); 8,20 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,07 (1H, s); 10,70 (1H, br).

### Compuesto 137:

20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,11 (2H, d); 1,34 (1H, d); 1,63 (2H, m); 1,90-2,20 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,10-4,55 (10H, m); 5,15-5,60 (2H, m); 7,07 (1H, d); 7,37-7,48 (3H, m); 7,98-8,03 (3H, m); 8,18-8,25 (2H, m); 10,05 (1H, s); 10,30-11,50 (1H, m).

### Compuesto 142:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,01-3,77 (8H, m); 4,13-4,48 (2H, m); 4,81-5,03 (2H, m); 5,36 (1H, d); 5,51 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,30 (1H, s); 10,20 (1H, s); 10,90 (1H, br).

### 25 Compuesto 145:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,06 (1H, m); 3,10-3,78 (14H, m); 3,86 (2H, m); 4,19 (1H, d); 4,37 (1H, d); 5,36 (1H, d); 5,51 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,24 (1H, s); 11,03 (1H, br).

### Compuesto 146:

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,98-3,31 (5H, m); 3,52-3,86 (5H, m); 4,15-4,42 (2H, m); 5,37 (1H, d); 5,50 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,34 (1H, s); 10,22 (1H, s); 10,53 (1H, br).

### Compuesto 147:

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 2,90-3,70 (6H, m); 4,21 (2H, d); 4,40 (2H, s); 5,27 (1H, d); 5,41 (1H, d); 7,05 (1H, d); 7,31-7,39 (3H, m); 7,47 (2H, d); 7,66 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,15 (1H, s); 8,24 (1H, s); 10,04 (1H, s); 10,90 (1H, br).

### Compuesto 148:

40 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,88-4,70 (15H, m); 5,39 (1H, br); 5,49 (1H, br); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,20 (1H, s); 11,64 (1H, br).

### Compuesto 154:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,95 (6H, d); 3,01-3,29 (3H, m); 3,47-3,80 (3H, m); 4,10-4,46 (4H, m); 5,38 (1H, s); 5,49 (1H, s); 7,28 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,31 (1H, s); 10,09-10,24 (2H, m).

45



## ES 2 469 104 T3

### Compuesto 157:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,80-3,70 (11H, m); 4,15 (1H, br); 4,39 (1H, br); 5,33 (1H, br); 5,48 (1H, br); 7,50 (2H, d); 7,73 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,34 (1H, s); 10,25 (1H, s); 10,95 (1H, br).

### 5 Compuesto 158:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,91-3,84 (13H, m); 4,15 (1H, d); 4,37 (1H, d); 5,33 (1H, d); 5,49 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,74 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,31 (1H, d); 8,34 (1H, s); 10,29 (1H, s); 11,02 (1H, br).

### Compuesto 159:

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,29 (3H, d); 1,35 (3H, d); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,69-2,85 (3H, m); 3,11-3,68 (3H, m); 4,15 (1H, d); 4,42 (1H, d); 5,35 (1H, d); 5,54 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,34 (1H, s); 9,22-9,46 (1H, m); 9,60-9,79 (1H, m); 10,22 (1H, br).

### Compuesto 165:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,90-3,23 (3H, m); 3,44-3,73 (2H, m); 4,19 (1H, d); 4,41 (3H, s); 5,34 (1H, d); 5,49 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,36 (2H, t); 7,49 (2H, d); 7,55 (1H, d); 7,68 (2H, s); 7,96 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,30 (1H, s); 10,19 (1H, s); 11,08 (1H, br).

### Compuesto 166:

20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,48 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,88-3,35 (4H, m); 3,63-4,78 (6H, m); 5,39 (1H, s); 5,44 (1H, s); 6,61 (1H, s); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,21 (1H, s); 10,20 (1H, s); 11,83 (1H, br).

### Compuesto 177:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,34 (2H, d); 1,56 (1H, d); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,77-2,87 (6H, m); 3,13 (1H, br); 3,35-3,74 (3H, m); 4,11 (0,6H, d); 4,41 (0,39H, d); 4,59 (0,39H, br); 4,74 (0,61H, br); 5,22-5,65 (2H, m); 7,28 (1H, d); 7,45-7,58 (3H, m); 7,97 (2H, d); 8,20-8,35 (3H, m); 10,21 (1H, s); 10,68 (1H, br).

### 25 Compuesto 179:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,33 (3H, d); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,00-3,79 (12H, m); 4,18 (1H, d); 4,42 (1H, d); 5,36 (1H, d); 5,49 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,38 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,62 (1H, br).

### Compuesto 180:

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,38 (6H, s); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 2,96-3,09 (1H, m); 3,19-3,30 (2H, m); 3,37 (3H, s); 3,47-3,61 (4H, m); 3,72-3,84 (1H, m); 4,16 (1H, d); 4,42 (1H, d); 5,37 (1H, d); 5,47 (1H, d); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,59 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,22 (1H, s); 10,44 (1H, br).

### Compuesto 181:

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,33 (6H, s); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 2,97-3,10 (1H, m); 3,20-3,30 (2H, m); 3,50-3,64 (4H, m); 3,73-3,84 (1H, m); 4,18 (1H, d); 4,43 (1H, d); 5,38 (1H, d); 5,48 (1H, d); 5,80 (1H, br); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,59 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,13 (1H, br); 10,24 (1H, s).

### Compuesto 192:

40 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 1,88-2,30 (4H, m); 2,52 (3H, s); 2,76-2,85 (5H, m); 3,08 (1H, t); 3,36-3,57 (3H, m); 4,65 (1H, s); 4,72 (1H, s); 5,31 (1H, d); 5,42 (1H, d); 7,29 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,60 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,15 (1H, br); 10,19 (1H, s).

### Compuesto 196:

45 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 1,76 (1H, m); 1,91 (1H, m); 2,24 (1H, m); 2,55 (3H, s); 2,85 (2H, t); 2,88 (1H, m); 2,95 (2H, m); 3,27 (3H, s); 3,42-3,72 (5H, m); 3,89-4,07 (1H, br); 4,23 (1H, br); 4,48 (1H, br); 5,50 (2H, br); 7,34 (1H, br); 7,56 (2H, d); 7,63 (1H, d); 8,02 (2H, d); 8,28 (1H, d); 8,32 (1H, s); 8,35 (1H, s); 10,23 (2H, s br).

Compuesto 199:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,98-4,48 (10H, m); 5,38 (1H, s); 5,46 (1H, s); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,74 (1H, s); 7,97 (2H, d); 8,02 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,31 (1H, s); 10,20 (1H, s); 10,31 (1H, br).

5 Compuesto 200:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,53 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,89 (1,65H, s); 3,18 (1,35H, s); 3,26 (1,35H, s); 3,41 (1,65H, s); 3,47 (2H, m); 3,64 (2H, m); 5,34 (2H, s); 7,27 (1H, m); 7,43 (0,55H, d); 7,49 (2H, d); 7,54 (0,45H, d); 7,96 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,30 (1H, s); 10,11 (0,55H, s); 10,13 (0,45H, s).

Compuesto 203:

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,53 (3H, s); 2,79-3,25 (8H, m); 3,40-3,69 (3H, m); 4,10-4,50 (2H, m); 5,43 (1H, d); 5,58 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,75 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,25 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,59 (1H, s); 10,29 (1H, s); 10,49 (1H, br).

Compuesto 209:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,05-3,75 (11H, m); 4,32 (1H, br); 4,83 (1H, br); 5,49 (2H, br); 7,33 (1H, d); 7,55 (2H, d); 7,61 (1H, d); 8,01 (2H, d); 8,27 (1H, d); 8,31 (1H, s); 8,36 (1H, s); 10,23 (1H, s); 10,68 (1H, br).

Compuesto 212:TLC.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,53 (3H, s); 2,55-4,20 (13H, m); 5,20-5,60 (2H, m); 7,26 (1H, d); 7,45-7,55 (3H, m); 7,96 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,32 (1H, s); 10,15 (1H, s).

20 Compuesto 219:

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,23 (3H, s); 2,30 (2H, m); 2,44 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,84 (2H, t); 3,48 (2H, m); 3,59 (2H, m); 5,40 (2H, s); 7,28 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,90 (1H, d); 8,11 (1H, s); 8,16 (1H, s); 8,28 (1H, s); 8,32 (1H, s); 10,37 (1H, s).

Compuesto 221:

25 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,95 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,24 (3H, s); 2,32 (2H, m); 2,45 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,83 (2H, t); 3,48 (2H, m); 3,58 (2H, m); 5,43 (2H, s); 7,30 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,85 (1H, d); 8,08 (1H, s); 8,12 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,29 (1H, s); 8,76 (1H, d); 11,25 (1H, s).

EJEMPLO 12: Compuesto n° 242:

30 Hidrocloruro de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(3-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida.

A 1,05 g del compuesto n°224 en 20 ml de una mezcla AcOEt/MeOH (50/50; v/v), se añaden 8,19 ml de una disolución de HCl 4N en dioxano. Después de 20 horas a TA, se filtra el precipitado, se tritura con acetona, después se filtra para obtener 0,77 g del compuesto esperado.

35 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,22-1,39 (3H, m); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 2,85-3,75 (5H, m); 4,02-4,39 (2H, m); 5,22-5,50 (2H, m); 7,06 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,99 (2H, d); 8,03 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 9,44-9,74 (2H, m); 10,09 (1H, s).

MH<sup>+</sup> = 541; tr = 6,33 min (Método G).

F = 223°C.

40 Procediendo según el modo de operación descrito en el Ejemplo 12 y a partir de los compuestos n° 224 a 241 N-protectados, se preparan los compuestos de fórmula (I) reunidos en la TABLA XIV a continuación:

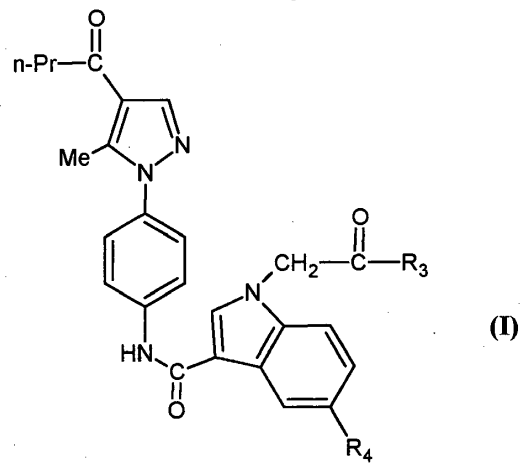
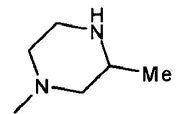
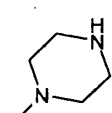
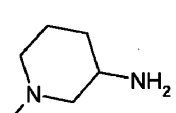
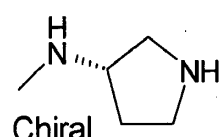
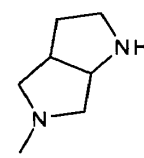
En esta tabla:

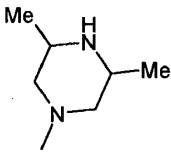
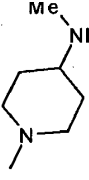
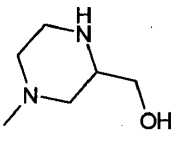
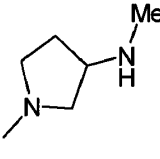
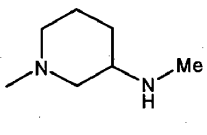
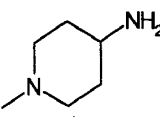
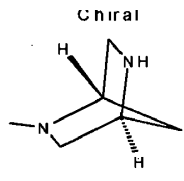
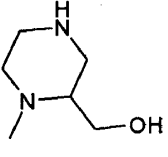
- en la columna "Sal", "-" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de hidrocloruro, "TFA" representa un compuesto en forma de trifluoroacetato;

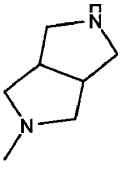
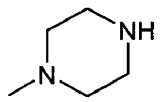
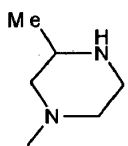
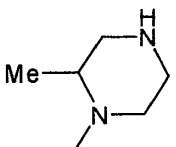
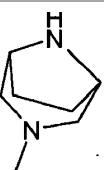
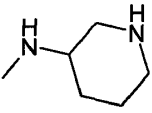
- Me representa un radical metilo;

45

TABLA XIV

				
Compuestos n°	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Sal, Hidrato F°C MH <sup>+</sup> ; tr (min) Método	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en µM
242	Me		HCl, 223 541; 6,33 G	0,51
243	Me		HCl, 1,7 H <sub>2</sub> O 195 527; 6,27 G	0,54
244	Me		HCl, 3,7 H <sub>2</sub> O 208 541; 5,85 G	0,96
245	Me	 Chiral	HCl, 1,3 H <sub>2</sub> O 180 527; 6,25 G	0,53
246	Me		HCl, 1,4 H <sub>2</sub> O 186 553; 6,27 G	0,85

247	Me		HCl, 2,5 H <sub>2</sub> O	0,26
			196	
			555; 6,41	
			G	
248	Me		HCl, 1 H <sub>2</sub> O	0,32
			199	
			555; 6,30	
			G	
249	Me		HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0,24
			213	
			557; 6,27	
			G	
250	Me		HCl	0,61
			175	
			541; 6,27	
			G	
251	Me		HCl, H <sub>2</sub> O	0,54
			196	
			555; 6,36	
			G	
252	Me		HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O	0,40
			222	
			541; 6,28	
			G	
253	Me		HCl, 2,3 H <sub>2</sub> O	0,33
			223	
			539; 6,25	
			G	
254	Me		HCl, 3 H <sub>2</sub> O	0,19
			225	
			557; 6,23	
			G	

255	Me		HCl, 1,8 H <sub>2</sub> O H	0,18
			230	
			553; 11,44	
			H	
256	Cl		HCl, 2,6 H <sub>2</sub> O	0,23
			258	
			547; 5,86	
			G	
257	Cl		-	0,46
			-	
			561; 3,24	
			A	
258	Cl		-	0,30
			-	
			561; 3,20	
			A	
259	Cl		HCl, H <sub>2</sub> O	0,45
			219	
			573; 6,52	
			G	
260	Me		-	/
			-	
			541; 6,33	
			G	

Los análisis efectuados por RMN para algunos compuestos se dan a continuación:

Compuesto 256:

- 5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,11 (2H, br); 3,27 (2H, br); 3,64-3,84 (4H, m); 5,42 (2H, s); 7,27 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 9,32 (2H, br); 10,21 (1H, s).

Compuesto 259:

- 10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 1,86-2,17 (4H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,10 (1H, d); 3,67 (1H, d); 3,92 (1H, d); 4,02-4,20 (3H, m); 5,30 (2H, d); 5,58 (2H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 9,18 (2H, br); 10,16 (1H, s).

EJEMPLO 13: Compuesto n° 261 Hidrocloruro de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxietil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida

- 15 A 0,4 g del compuesto n° 159 en 5 ml de DMF, se añaden 0,12 g de carbonato de potasio, 0,13 g de yoduro de sodio, después 0,080 ml de 1-bromo-2-metoxietano. El medio de reacción se coloca en un aparato de microondas a 160°C

durante 40 min (300 W). Después de volver a TA, se vierte sobre 50 ml de agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan a sequedad. Se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 3 a 5 % de MeOH) para obtener 0,12 g de polvo. El producto se solubiliza en 4 ml de una mezcla DCM/MeOH (1/1; v/v) después se añaden 0,38 ml de una disolución de HCl 1M en éter. Se precipita el hidrocloreto con 10 ml de éter, después se filtra para obtener 0,103 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,36 (3H, d); 1,43 (3H, d); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,81 (2H, t); 3,05 (1H, t); 3,35 (3H, s); 3,38-3,77 (7H, m); 4,19 (1H, d); 4,41 (1H, d); 5,33 (1H, d); 5,55 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,58 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,34 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,97 (1H, br),

10 MH<sup>+</sup> = 633; tr = 6,25 min (Método G).

F = 187°C.

EJEMPLO 14: Compuesto n° 262

Hidrocloreto de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-oxo-2-(3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol-3-carboxamida.

15 A 0,4 g del compuesto n° 159 en 5 ml de DMF, se añaden 0,12 g de carbonato de potasio, después 0,053 ml de yodometano. Después de 20 h a TA, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/5; v/v) para obtener 0,17 g de polvo. El producto se solubiliza en 5 ml de acetona, después se añade 1 ml de una disolución de HCl 1M en éter. Se precipita el hidrocloreto con 10 ml de dietiléter, después se filtra para obtener 0,095 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,38 (3H, d); 1,45 (3H, d); 1,63 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,79-2,85 (5H, m); 2,97 (1H, t); 3,22-3,52 (3H, m); 4,21 (1H, d); 4,41 (1H, d); 5,33 (1H, d); 5,55 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,85 (1H, br),

MH<sup>+</sup> = 589; tr = 6,12 min (Método G).

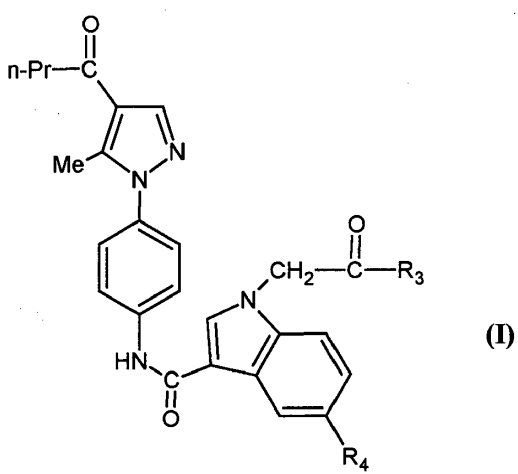
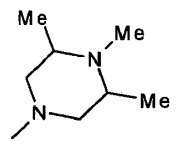
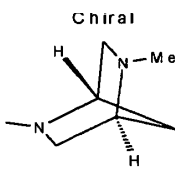
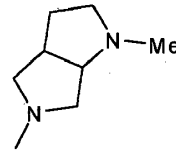
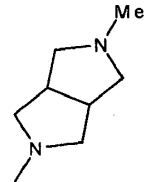
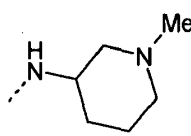
25 F = 217°C.

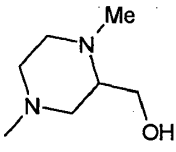
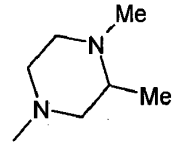
Procediendo según el modo de operación descrito en el ejemplo 14, se preparan los compuestos de fórmula (I) reunidos en la TABLA XV a continuación:

En esta tabla:

- 30 • en la columna "Sal", "Base" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de hidrocloreto, "TFA" representa un compuesto en forma de trifluoroacetato;
- Me representa un radical metilo;

TABLA XV

				
Compuestos n°	R <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Sal, Hidrato F°C MH <sup>+</sup> ; tr (min) Método	Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata) en µM
263	Me		HCl, 2 H <sub>2</sub> O	0,42
			195	
			569; 6,44	
			G	
264	Me		HCl, 1,7 H <sub>2</sub> O	0,56
			217	
			553; 5,71	
			G	
265	Me		HCl, 1,1 H <sub>2</sub> O	0,79
			205	
			567; 6,29	
			G	
266	Me		HCl, 2,7 H <sub>2</sub> O G	0,40
			260	
			567; 6,18	
			G	
267	Me		HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O	0,45
			197	
			555; 5,79	
			G	

268	Me		HCl, 2 H <sub>2</sub> O G	0,24
			234	
			571; 6,27	
			G	
269	Me		HCl, 1,7 H <sub>2</sub> O	0,35
			198	
			555; 6,37	
			G	

Los análisis efectuados por RMN para algunos compuestos se dan a continuación:

Compuesto 263:

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,36 (3H, d); 1,58-1,68 (5H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,88 (3H, s); 3,06-3,30 (2H, m); 3,42-3,59 (2H, m); 4,56-4,75 (2H, m); 5,18 (1H, d); 5,56 (1H, d); 7,07 (1H, d); 7,31 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,98 (2H, d); 8,03 (1H, s); 8,25 (2H, s); 10,07 (1H, s); 10,56 (1H, br).

Compuesto 268:

10 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,89 (3H, s); 3,00-4,50 (9H, m); 5,20-5,52 (2H, m); 5,70 (1H, br); 7,06 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,97 (2H, d); 7,99 (1H, s);

8,03 (1H, s); 8,21 (1H, s); 10,00-10,30 (2H, m).

Compuesto 269:

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,37 (3H, d); 1,63 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,74-2,85 (5H, m); 2,89-4,46 (7H, m); 5,22-5,53 (2H, m); 7,06 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,98 (2H, d); 8,03 (1H, s); 8,19 (1H, s); 8,25 (1H, s); 10,08 (1H, s); 11,01 (0,8H, br); 11,19 (0,2H, br).

EJEMPLO 15: Compuesto n° 270

4-[(3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetil]-1-metilpiperazin-2-carboxilato de metilo.

20 A 0,5 g del compuesto n° 212 en 1 ml de ácido fórmico a 50°C, se añaden 0,62 ml de formaldehído en disolución a 37% en agua y se calienta a 70°C durante 1h30. Se añade la mezcla de reacción a 15 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua, después se seca en estufa en vacío a 50°C para obtener 0,49 g de un polvo blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,65 (2H, m); 2,20-2,45 (4H, m); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,06-3,35 (2H, m); 3,40-3,85 (7H, m); 5,10-5,50 (2H, m); 7,27 (1H, d); 7,48-7,52 (3H, m); 7,95 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,29 (1H, s); 10,15 (1H, s).

MH<sup>+</sup> = 619; tr = 7,41 min (Método G)

EJEMPLO 16: Compuesto n° 271 1

Ácido 4-[(3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acetil]-1-metilpiperazin-2-carboxílico.

30 A 0,49 g del compuesto n° 270 en 5 ml de metanol, se añaden 0,89 ml de una disolución de sosa 1N y se agita durante 18 h. Se evapora a sequedad, se recoge el residuo sólido con agua después añade, gota a gota, 2 ml de HCl 1N. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua, después se seca en estufa en vacío a 50°C para obtener 0,40 g de un polvo blanco. RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> + ácido trifluoroacético (250 MHz): δ (ppm): 0,93 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (3H, s); 2,80 (2H, t); 2,99 (3H, s); 3,10-4,60 (7H, m); 5,30-5,60 (2H, m); 7,26 (1H, d); 7,48 (2H, d); 7,52 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,21 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,27 (1H, s).

35 MH<sup>+</sup> = 605; tr = 6,79 min (Método G)



## EJEMPLO 17: Compuesto n° 272

N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-metil-3-(metilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida

5 A 0,20 g del compuesto n° 271 en 2 ml de THF a -10°C, se añaden 29 µL de N-metilmorfolina, después 25 µL de cloroformato de etilo y se agita durante 2 h manteniendo la temperatura a -10°C. Después de añadir 159 µL de una disolución de metilamina 2M en THF, se deja que suba suavemente a TA, después se agita durante 15 h. Se evapora el medio de reacción, después se purifica el residuo sólido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 0 a 10 % de MeOH). El producto se solubiliza en 5 ml de una mezcla de acetona/MeOH (1/1: v/v) después se añaden 0,4 ml de una disolución de HCl 1M en éter. Se evapora a  
10 sequedad, se tritura el residuo sólido con acetona, se lava con MeOH y se seca en vacío para obtener 0,090 g de un polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> + ácido trifluoroacético (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,69 (2H, s); 2,77-2,87 (6H, m); 2,89-4,70 (7H, m); 5,25-5,67 (2H, m); 7,28 (1H, d); 7,45-7,59 (3H, m); 7,96 (2H, d); 8,23 (2H, s); 8,30 (1H, d).

15 MH<sup>+</sup> = 618; tr = 6,63 min (Método G)

F = 274°C.

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata): 0,21 µM

## EJEMPLO 18: Compuesto n° 273

20 Hidrocloruro de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-oxo-2-(9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)etil]-1H-indol-3-carboxamida

A 1 g del compuesto n° 212 en suspensión en 15 ml de MeOH, se añaden 0,34 g de (2-oxoetil)carbamoato de terc-butilo, 0,177 g de cianoborohidruro de sodio, después 0,5 ml de ácido acético. Después de agitación a TA durante 20 h, se evapora a sequedad, después se purifica el bruto de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 0 a 5 % de metanol). El polvo obtenido se solubiliza en 2 ml de ácido trifluoroacético, después se agita a TA durante 4 h. Se vierte el medio de reacción sobre 30 ml de una disolución de sosa 2N. El medio heterogéneo se agita durante 15 min, después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, después se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido por  
25 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/ MeOH (gradiente de 2 a 10 % de metanol). El producto se solubiliza en 5 ml de una mezcla de acetona/MeOH (1/1: v/v) después se añaden 1 ml de una disolución de HCl 2N en éter. Se evapora a sequedad, se recristaliza en acetona en caliente y se filtra para obtener 0,38 g de un polvo blanco.  
30

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,80 (2H, t); 3,20-4,90 (11H, m); 5,20-5,65 (2H, m); 7,20-7,35 (1H, m); 7,49 (2H, d); 7,56 (1H, d); 7,96 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,28(1H, s).

MH<sup>+</sup> = 616; tr = 7,74 min (Método G)

35 F = 230°C.

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata): 0,29 µM

EJEMPLO 19: Compuesto n° 274 SAR<sub>16</sub>4737

Hidrocloruro de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(8-metil-9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida.

40 A 0,79 g del compuesto n° 212 en suspensión en 15 ml de MeOH, se añaden 0,23 g de metil(2-oxoetil)carbamoato de terc-butilo, 0,082 g de cianoborohidruro de sodio, después 0,4 ml de ácido acético. Después de agitación a TA durante 20 h, se evapora a sequedad, después se purifica el bruto de reacción por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 0 a 5 % de metanol). El polvo obtenido se solubiliza en 2 ml de ácido trifluoroacético, después se agita a TA durante 4 h. Se vierte el medio de reacción sobre 30 ml de una disolución de sosa 2N. El medio heterogéneo se agita durante 15 min, después se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, después se evapora a sequedad. Se purifica le residuo sólido por  
45 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 2 a 10 % de metanol). El producto se tritura con éter iso, después se filtra para obtener 0,48 g de un polvo blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,07-3,54 (18H, m); 3,97 (0,5H, d); 4,16 (0,5H, d); 4,25 (0,5H, d); 4,72 (0,5H, d); 5,27-5,56 (2H, m); 7,22-7,29 (1H, m); 7,49 (2H, d); 7,52-7,61 (1H, m); 7,95 (2H, d); 8,19-8,22 (1H, m); 8,24 (1H, s); 8,27-8,31 (1H, m).

MH<sup>+</sup> = 630; tr = 7,96 min (Método G)

F = 220°C.

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata): 0,10 µM

EJEMPLO 20: Compuesto n° 275

- 5 Hidrocloruro de acetato de 2-{4-[(3-{[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil] carbamoil}-5-cloro-1H-indol-1-il)acetil]piperazin-1-il}etil

10 A 0,40 g del compuesto n° 146 en 5 ml de DCM a 0°C, se añaden 0,27 ml de trietilamina, después 0,14 ml de cloruro de acetilo. Después de agitación a TA durante 1 h, se lava el medio de reacción con agua, con salmuera, después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 4 a 10 % de MeOH). El producto se solubiliza en 2 ml de una mezcla de acetona/MeOH (1/1: v/v), se añaden 1,5 ml de una disolución de HCl 1N en éter, después se vierte sobre 15 ml de éter. El precipitado formado se filtra para obtener 0,32 g de un polvo blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 3,02-3,32 (3H, m); 3,45-3,75 (5H, m); 4,15-4,45 (4H, m); 5,36 (1H, d); 5,50 (1H, d); 7,28 (1H, d); 7,49 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,98 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,32 (1H, s); 10,15 (1H, s); 11,10 (1H, br).

MH<sup>+</sup> = 633; tr = 6,26 min (Método G)

F = 160°C.

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata): 0,20 µM

EJEMPLO 21: Compuesto n° 276

- 20 Hidrocloruro de N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(2-oxopropil)piperazin-1-il]etil}-1H-indol-3-carboxamida

25 A 0,25 g de compuesto n° 256 en 11 ml de DMF, se añaden 0,21 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, después 0,057 ml de cloroacetona. Después de agitación a TA durante 48 h, se añaden 100 ml de AcOEt, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se evapora a sequedad. Se purifica el residuo sólido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (gradiente de 0 a 5 % de MeOH). Se solubiliza el producto en 1 ml de DCM, se añaden 0,5 ml de una disolución de HCl 1N en éter, después se vierte sobre 15 ml de éter. El precipitado formado se filtra para obtener 0,073 g de un polvo beis.

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub> (250 MHz): δ (ppm): 0,94 (3H, t); 1,63 (2H, m); 2,23 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,93-4,64 (10H, m); 5,38 (1H, br); 5,47 (1H, br); 7,28 (1H, d); 7,50 (2H, d); 7,57 (1H, d); 7,97 (2H, d); 8,22 (1H, s); 8,25 (1H, s); 8,33 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,50 (1H, br).

MH<sup>+</sup> = 603; tr = 6,11 min (Método G)

F = 248°C.

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata): 0,22 µM

Los compuestos según la invención son objeto de ensayos farmacológicos.

- 35 Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre humana):

La sangre se extrae en voluntarios sanos, utilizando jeringuillas de 20ml que contienen 2ml de citrato de sodio tamponado. La sangre se transfiere en tubos de polipropileno, y se centrifuga durante 5 minutos (100g) a temperatura ambiente (sin utilizar el freno de la centrifugadora). El plasma rico en plaquetas (PRP) sobrenadante se extrae, se diluye, y se numera en plaquetas antes de utilizarse en las medidas de agregación.

- 40 Las medidas de agregación plaquetaria se realizan a 37°C en tubos de vidrio (agregómetro Chrono-Log - Kordia). 4µl del compuesto que se va a ensayar (disolución 100 veces más concentrada que la concentración final deseada, en DMSO) se mezclan a 392µl de PRP reciente, y se incuban durante 1 minuto con agitación. A continuación, se añaden a la mezcla 4µl de una disolución de ADP a 250µM. Las medidas de agregación continúan durante 6 a 8 minutos, con agitación permanente, mediante registro de las variaciones de la densidad óptica según el método de G.V.R. BORN (Born Nature (1962) 194, 927).
- 45

Los resultados se calculan utilizando la amplitud de la agregación expresada en altura, y expresados por el porcentaje de inhibición.

Los compuestos según la invención presentan CI50 (de inhibición de la agregación plaquetaria) comprendidas entre 0,1 y 2  $\mu\text{M}$ .

Inhibición de la agregación plaquetaria in vitro (sangre de rata):

- 5 La sangre se extrae en ratas macho de variedad Sprague-Dawley, que pesan 250-300g. La extracción en citrato de sodio al 3,8% (1 volumen por 9 volúmenes de sangre) se efectúa por punción en la aorta abdominal después de anestesia del animal con pentobarbital sódico.

El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtiene por centrifugado de la sangre a 300g durante 5 minutos, y las medidas de agregación plaquetaria se realizan como se describe anteriormente.

- 10 Los resultados se calculan utilizando el área bajo la curva de absorbancia medida durante 6 minutos, y expresados por el porcentaje de inhibición.

Los compuestos según la invención para los que  $R_3 = \text{NR}_7\text{R}_8$  presentan CI50 (de inhibición de la agregación plaquetaria) comprendidas entre 0,02 y 1,5  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos según la invención para los que  $R_3 = \text{OH}$  presentan CI50 (de inhibición de la agregación plaquetaria)  $> 1,5 \mu\text{M}$ .

- 15 Los resultados obtenidos para cada compuesto se indican en las tablas X a XV

Inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo (sangre de rata):

Se utilizan ratas macho de la variedad Sprague-Dawley, que pesan 250-300g, a razón de 6 animales por lote. Cada compuesto que se va a ensayar se diluye en una disolución de agua glucosada (glucosa al 5%) que contiene 5% de cremóforo y 3% de glicofurool.

- 20 Los compuestos según la invención se administran por sonda (10ml/kg a 1mg/ml) dos horas antes de la extracción o por infusión (1ml/kg a 10mg/ml) dos horas antes de la extracción.

La extracción en citrato de sodio al 3,8% (1 volumen por 9 volúmenes de sangre) se efectúa por punción en la aorta abdominal después de anestesia del animal con pentobarbital sódico.

- 25 El plasma rico en plaquetas (PRP) se obtiene por centrifugado de la sangre a 300g durante 5 minutos, y las medidas de agregación plaquetaria se realizan como se describe anteriormente.

Los resultados se calculan utilizando el área bajo la curva de absorbancia medida durante 6 minutos, y expresados por el porcentaje (%) de inhibición.

La tabla XVI a continuación indica los resultados obtenidos para los compuestos 11, 28, 29, 105, 107, 115, 119, 133, 142, 145, 147, 166, 170, 177, 179, 180, 219, 262, 274 y 276:

- 30 TABLA XVI

Compuestos n°	Inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo (sangre de rata) en %	
	Infusión (Intravenosa) 10 mg/kg.	Sonda (oral) 10 mg/kg.
11	40,7	/
28	79,0 (3mg/kg)	73,5
29	76,0 (1mg/kg)	86,3
105	/	67,9
107	57,8	36,8
115	78,2	50,6
119	/	61,1
133	/	74,2
142	/	76,5

Compuestos n°	Inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo (sangre de rata) en %	
	Infusión (Intravenosa) 10 mg/kg.	Sonda (oral) 10 mg/kg.
145	/	53,7
147	/	74,9
166	/	72,0
170	/	71,5
177	/	63,9
179	/	76,1
180	/	65,1
219	/	65,1
262	/	58,8
274	/	82,7
276	/	49,9

Los compuestos de la presente invención son principalmente principios activos compatibles con su utilización como medicamentos y/o composiciones farmacéuticas.

- 5 Según uno de estos aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, farmacéuticamente aceptable para la preparación de medicamentos destinados a prevenir o a tratar cualquier patología humana y/o para uso veterinario. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el hombre o en animales (principalmente en mamíferos incluyendo de manera no limitativa perros, gatos, caballos, ganado vacuno y carneros) para la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que está implicados el receptor P2Y<sub>12</sub>.
- 10 Por lo tanto están indicados como inhibidores de la activación plaquetaria, de la agregación y de la desgranulación plaquetaria, como promotores de la desagregación plaquetaria, y como agentes anti-trombóticos. Están igualmente indicados en el tratamiento o la profilaxis del angor (angina de pecho) inestable, de la angioplastia coronaria percutánea (PTCA), del infarto de miocardio, de peri-trombolisis, de las complicaciones arteriales trombóticas de la aterosclerosis tales como los accidentes vasculares cerebrales embólicos o trombóticos, los accidentes isquémicos
- 15 transitorios, la enfermedad vascular periférica, el infarto de miocardio con o sin trombolisis, las complicaciones arteriales de la aterosclerosis debidas a intervenciones quirúrgicas como la angioplastia, la endarterectomía, la colocación de stent, los injertos vasculares coronarios y otros, las complicaciones trombóticas de la cirugía o daños mecánicos como la recuperación de tejidos después de un traumatismo por accidente o quirúrgico, la cirugía reconstructiva (que comprende la piel y los fragmentos musculares), la coagulación intravascular diseminada, la
- 20 púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico y urémico, las complicaciones trombóticas de la septicemia, el síndrome de distrés respiratorio, el síndrome de los anti-fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por heparina y la pre-eclampsia/eclampsia; o las trombosis venosas tales como la trombosis venosa profunda, la enfermedad veno-oclusiva, las afecciones hematológicas tales como la enfermedad mielo-proliferativa (que comprende la trombocitemia), la drepanocitosis; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida
- 25 mecánicamente in vivo, como durante la derivación cardio-pulmonar y la oxigenación extracorporeal (prevención de los micro-trombo-embolismos), en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente in vitro (utilización en la conservación de los productos sanguíneos - por ejemplo, los concentrados plaquetarios - utilización durante las derivaciones tales como la diálisis renal y la plasmáferesis), la trombosis secundaria a una lesión vascular / inflamación tal como la angitis, la arteritis, la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria del intestino y el
- 30 rechazo de injerto de órganos, las afecciones tales como la migraña, el fenómeno de Raynaud, las afecciones en las que las plaquetas pueden contribuir al proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular tal como la formación / progresión de placas ateromatosas, la estenosis / restenosis, y en otras patologías inflamatorias como el asma, en el que las plaquetas y los factores derivados de las plaquetas están implicados en el proceso de la enfermedad inmunológica.
- 35 Los compuestos según la invención para utilización en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, así como para la preparación de medicamentos destinados a tratar estas enfermedades forma parte integrante de la invención.

5 Los compuestos de fórmula (I) anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4.000 mg al día, más particularmente de 0,5 a 1.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, local o rectal, los principios activos se pueden administrar en forma unitaria de administración, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y seres humanos.

15 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, aerosoles, las formas de administración tópica, transdérmica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa y las formas de administración rectal.

Para la administración tópica, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

20 A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en la forma de comprimidos puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto según la invención:	50,0 mg
Manitol :	223,75 mg
Croscarmelosa sódica :	6,0 mg
Almidón de maíz :	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa:	2,25 mg
Estearato de magnesio :	3,0 mg

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg.

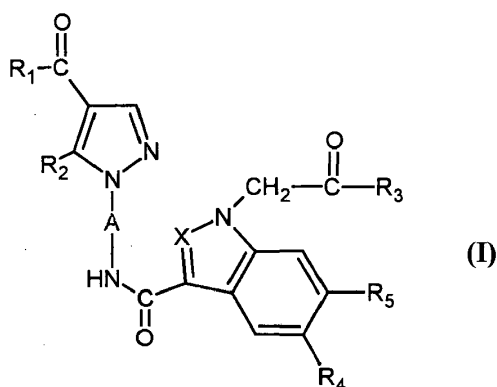
25 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

30 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a los compuestos de fórmula (I) para utilización en un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos según la invención podrán utilizarse igualmente para la preparación de composiciones de uso veterinario.

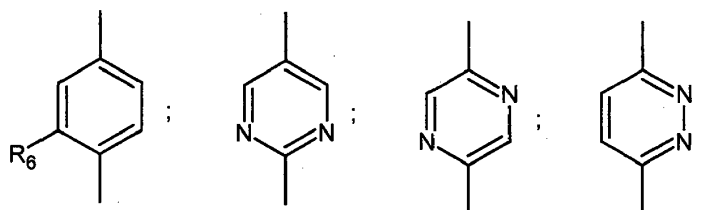
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

5 - A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;

- R<sub>1</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- R<sub>2</sub> representa un grupo Alk;

10 - R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un fenilo, un grupo Alk, un grupo OAlk o un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo Alk;

- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un grupo

15 - COOAlk o un grupo -CONH<sub>2</sub>;

- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- R<sub>8</sub> representa:

a) un átomo de hidrógeno;

b) un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido con:

20 (i) un hidroxilo;

(ii) un grupo OAlk;

(iii) un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

(iv) un heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o con un grupo -COOAlk;

25 (v) un heteroarilo no sustituido o sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

c) un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

d) un heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo -COOAlk o con uno o dos oxo;

e) un grupo -SO<sub>2</sub>Alk;

5 o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo, saturado o insaturado, mono- o policíclico, condensado o con enlaces puente, que comprende de 4 a 10 eslabones y que puede contener uno, dos o tres otros átomos de nitrógeno u otro heteroátomo elegido entre el átomo de oxígeno o de azufre; estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:

a) un átomo de halógeno;

10 b) un hidroxilo;

c) un grupo -OR<sub>11</sub>;

d) un oxo;

e) un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

f) un grupo -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub>;

15 g) un grupo -NR<sub>12</sub>COOR<sub>13</sub>;

h) un grupo -COR<sub>13</sub>;

i) un grupo -COOR<sub>13</sub>;

j) un grupo -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

k) un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) no sustituido o sustituido con un hidroxilo o con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 l) un heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o sustituido con uno o dos oxo;

m) un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk o un grupo OAlk;

n) un piridinilo;

25 o) un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:

(i) un átomo de halógeno;

(ii) un hidroxilo;

(iii) un grupo -OR<sub>11</sub>;

(iv) un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

30 (v) un grupo -NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub>;

(vi) un grupo -COOR<sub>13</sub>;

(vii) un grupo -CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

(viii) un grupo -SO<sub>2</sub>Alk;

(ix) un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

35 (x) un heterocicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

(xi) un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk o un grupo OAlk;

(xii) un heteroarilo no sustituido o sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40 - R<sub>11</sub> representa un grupo Alk, un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH o un alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OAlk;

- R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>13</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>);

- 5
- o bien R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolín-4-ilo o piperazín-1-ilo;
  - Alk representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

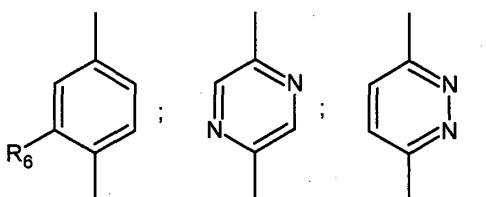
- 10
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> representa un hidroxí (referenciado IA) y los otros sustituyentes A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal y como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;
- en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> representa un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> (referenciado IB) y los otros sustituyentes A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tal y como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- 15
- en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

4. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;

- 20
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;

- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;

- R<sub>3</sub> representa un hidroxí o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;

- 25
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;

- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;

- R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

- R<sub>8</sub> representa:

- 30
- a) un átomo de hidrógeno;

b) un radical metilo, un 2-hidroxietilo, un 3-hidroxipropilo, un 2-metoxietilo, un 2-(metilamino)etilo, un 2-(dimetilamino)etilo, un 2-(dimetilamino)propilo, un 2-(dimetilamino)-1-metiletilo, un 2-(dimetilamino)-2-metilpropilo, un 3-(dimetilamino)propilo, un (1-metilpiperidin-3-il)metilo, un tetrahidrofuran-3-ilmetilo, un tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo, un 2-furilmetilo, un (3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilo, un (1H-tetrazol-5-il)etilo, un 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, un 2-(1H-imidazol-1-il)etilo;

- 35
- c) un ciclopropilo;

d) un 1,1-dioxidotetrahydro-3-tienilo, un pirrolidin-3-ilo, un 1-metilpirrolidin-3-ilo, un 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, un piperidin-3-ilo, un 1-metilpiperidin-3-ilo, un 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo, un 1-metilpiperidin-4-ilo;



e) un grupo metilsulfonilo;

- o bien  $R_7$  y  $R_8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre: azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, octahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazina. estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:

a) un átomo de flúor;

b) un hidroxilo;

c) un radical metoxi, un 2-hidroxietoxi, un 2-metoxietoxi;

d) un oxo;

e) un grupo amino, un metilamino, un dimetilamino;

f) un grupo acetamido;

g) un grupo (terc-butoxicarbonil)amino, un (terc-butoxicarbonil)(metil)amino;

h) un grupo acetilo;

i) un grupo metoxicarbonilo, un terc-butoxicarbonilo;

j) un grupo dimetilcarbamoilo, un ciclopropilcarbamoilo, un ciclobutilcarbamoilo;

k) un radical ciclopropilo, un ciclobutilo, un 2-hidroxiciclopentilo;

l) un oxetan-3-ilo, un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, un piperidin-1-ilo, un morfolin-4-ilo;

m) un 4-fluorofenilo;

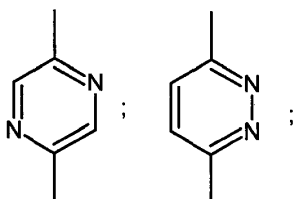
n) un piridin-2-ilo;

o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-acetamidoetilo, 2-[acetil(metil)amino]etilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 2-(isopropilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, un 2-(metilsulfonil)etilo, ciclopropilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-tienilmetilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metoxibencilo, un 3-fluoro-4-metoxibencilo, piridin-4-ilmetilo, (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (5-metilisoxazol-3-il)metilo;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

5. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH-;

-  $R_1$  representa un radical n-propilo;

- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;
- R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;
- 5 - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- R<sub>8</sub> representa:

b) un radical metilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)propilo, 2-(dimetilamino)-2-metilpropilo, 3-(dimetilamino)propilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, 2-furilmetilo, (3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metilo, 1-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo;

c) un ciclopropilo;

d) un 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo;

- o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre: una azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan; estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:

b) un hidroxilo;

c) un radical metoxi;

d) un oxo;

h) un grupo acetilo;

i) un grupo metoxicarbonilo;

j) un grupo dimetilcarbamoilo;

k) un radical ciclobutilo;

l) un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo;

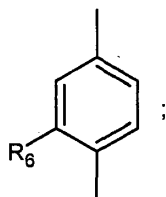
m) un 4-fluorofenilo;

o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-(isopropilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 4-fluorobencilo, 3-fluoro-4-metoxibencilo, piridin-4-ilmetilo, (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

6. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- A representa un radical aromático bivalente:



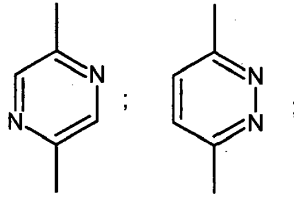
- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;

- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
  - R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;
  - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;
- 5
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;
  - R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;
  - R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
  - R<sub>8</sub> representa:
- 10
- b) un radical metilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)-1-metiletilo, (1-metilpiperidin-3-il)metilo, 2-(1H-imidazol-1-il)etilo;
  - d) un 1,1-dioxidotetrahidro-3-tienilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ilo;
- 15
- e) un grupo metilsulfonilo;
- o bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo elegido entre: una azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 1,4-diazepan, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, octahidropirrol[3,4-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, octahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazina; estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes elegidos independientemente entre:
- 20
- a) un átomo de flúor;
- 25
- b) un hidroxilo;
  - c) un 2-hidroxietoxi, un 2-metoxietoxi;
  - d) un oxo;
  - e) un grupo amino, un metilamino, un dimetilamino;
  - f) un grupo acetamido;
- 30
- g) un grupo (terc-butoxicarbonil)amino, un (terc-butoxicarbonil)(metil)amino;
  - i) un grupo metoxicarbonilo, un terc-butoxicarbonilo;
  - j) un grupo dimetilcarbamoilo, un ciclopropilcarbamoilo, un ciclobutilcarbamoilo;
  - k) un radical ciclopropilo, un ciclobutilo, un 2-hidroxiciclopentilo;
  - l) un oxetan-3-ilo, un morfolin-4-ilo;
- 35
- n) un piridin-2-ilo;
- 40
- o) un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 2-etoxietilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-acetamidoetilo, 2-[acetil(metil)amino]etilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 3-etoxi-3-oxopropilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-(metilsulfonil)etilo, ciclopropilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-tienilmetilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-metoxibencilo, (5-metilisoxazol-3-il)metilo;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

- 45 7. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



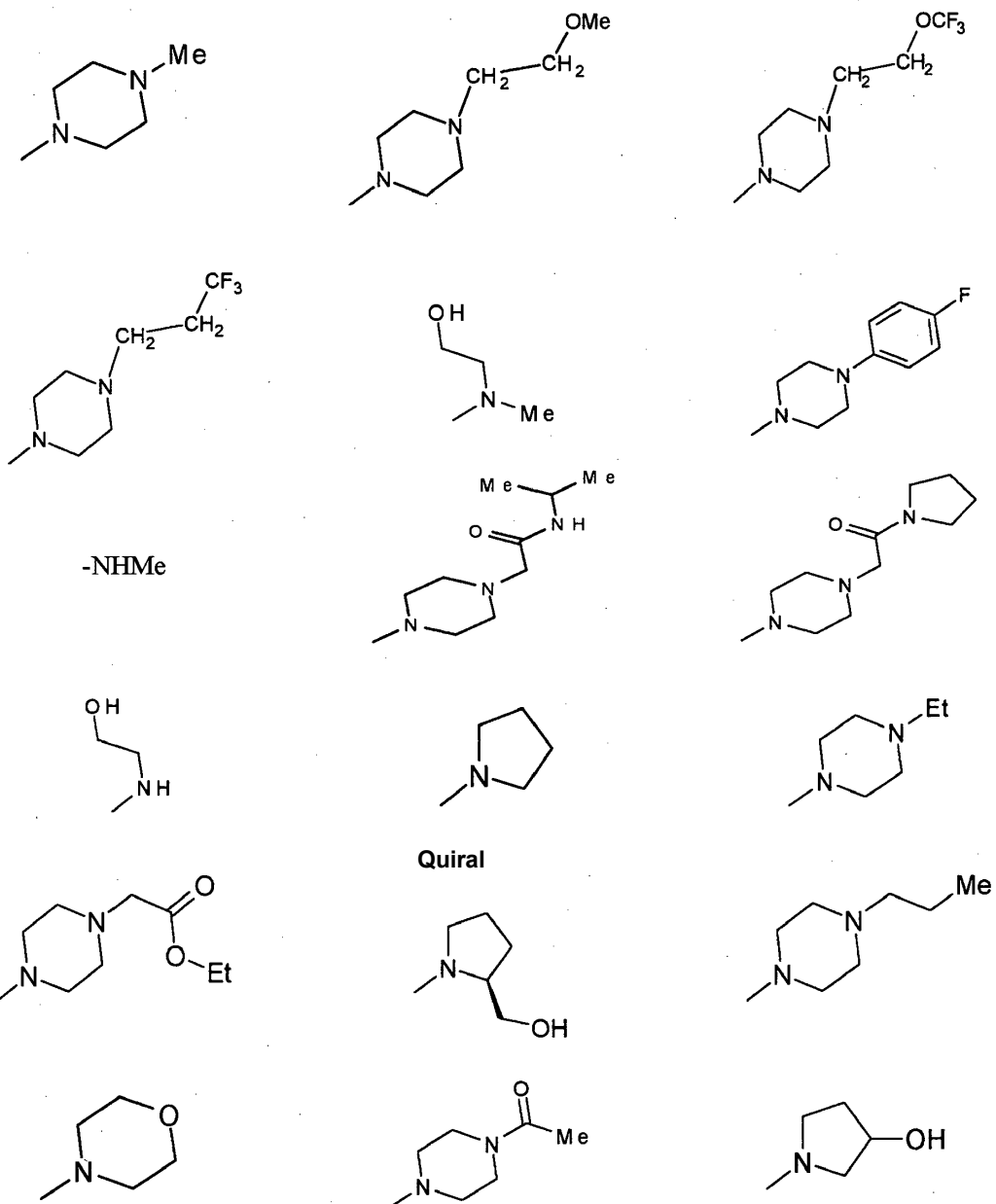
- X representa un grupo -CH-;

- R<sub>1</sub> representa un radical n-propilo;

5

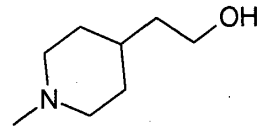
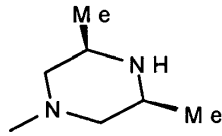
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;

- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:

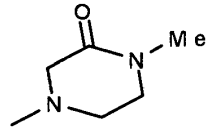
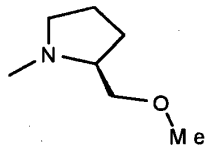


10

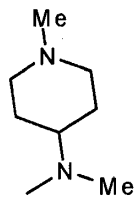
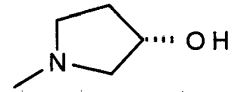
-NMe<sub>2</sub>



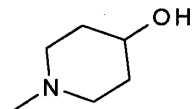
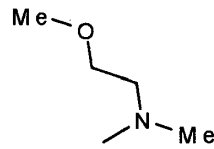
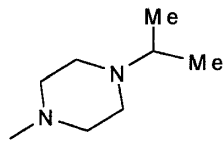
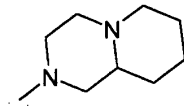
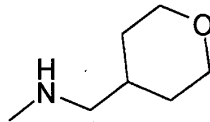
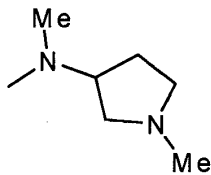
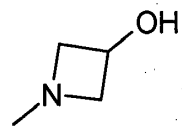
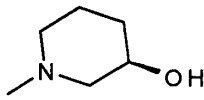
Quiral



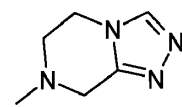
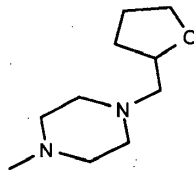
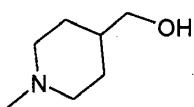
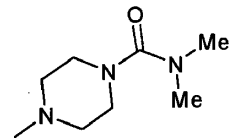
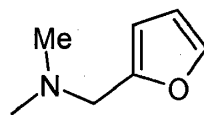
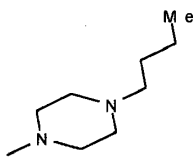
Quiral



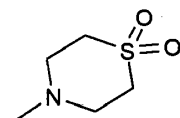
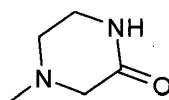
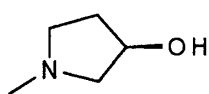
Quiral

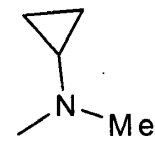
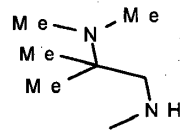
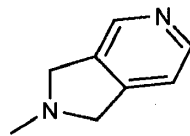
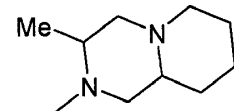
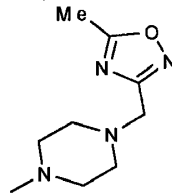
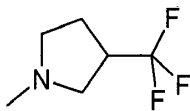
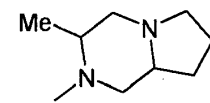
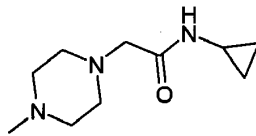
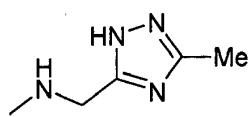
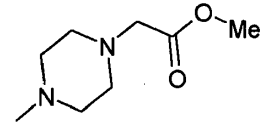
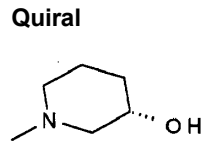
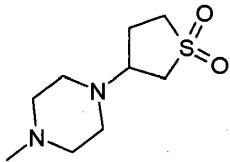
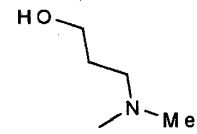
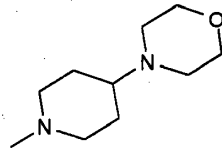
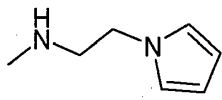


5

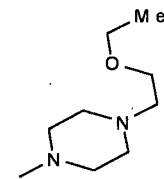
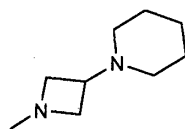
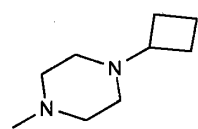
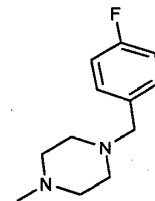
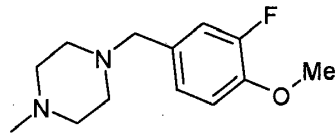
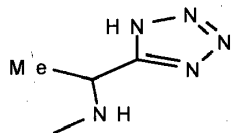
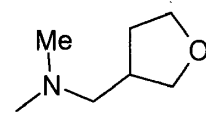
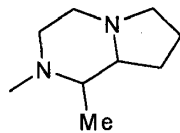
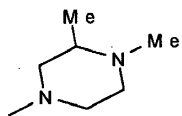


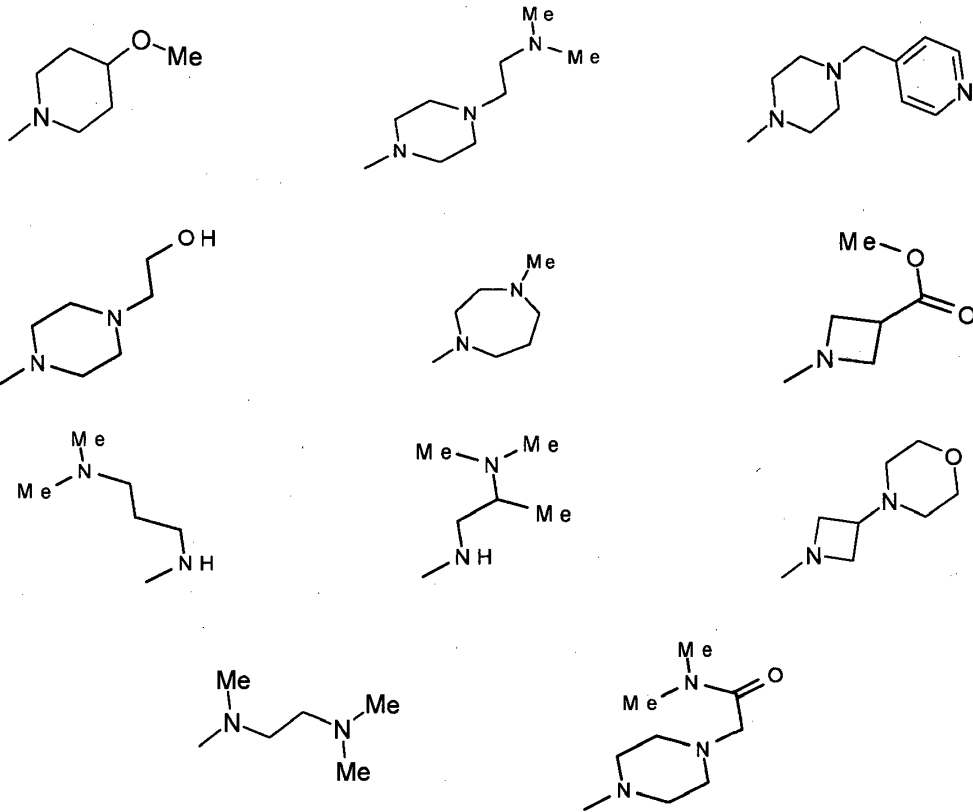
Quiral





5



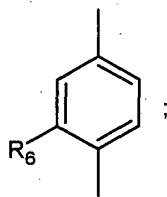


- 5
- R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro;
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

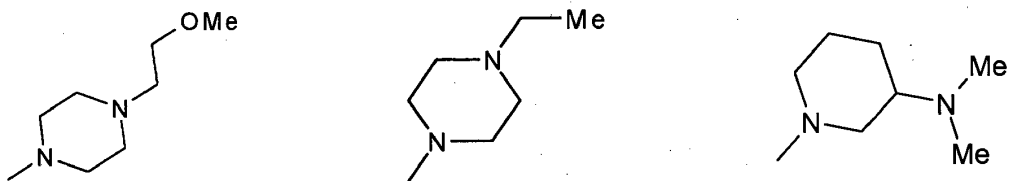
8. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- A representa un radical aromático bivalente:

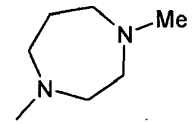
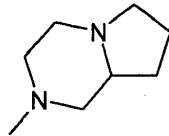
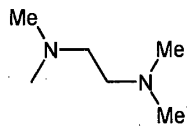
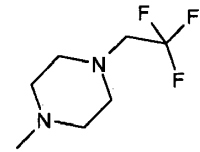
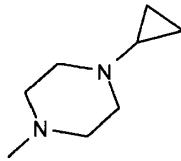
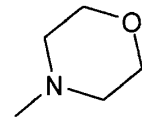
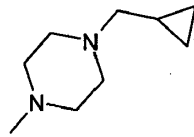
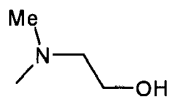
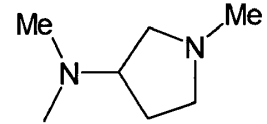
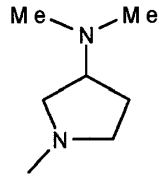
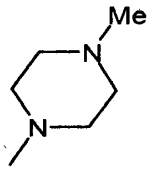
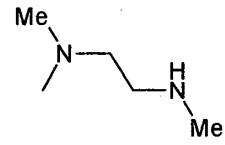
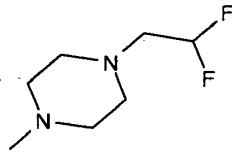
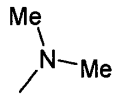


10

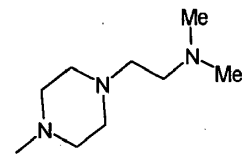
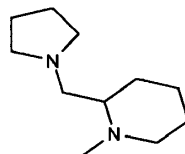
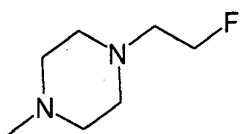
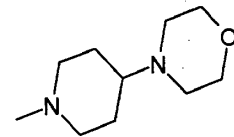
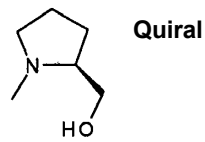
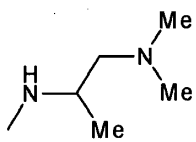
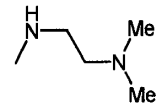
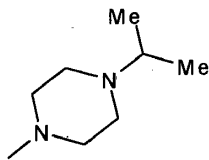
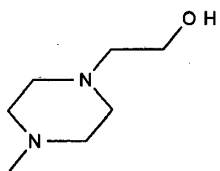
- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:



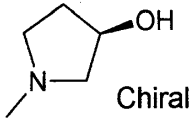
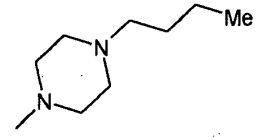
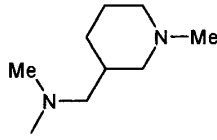
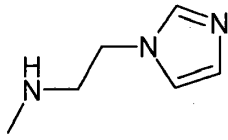
15



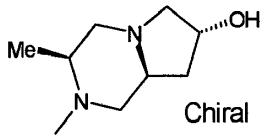
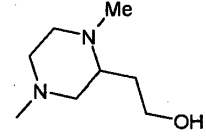
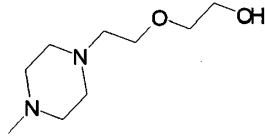
5



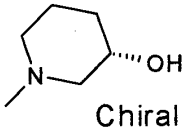
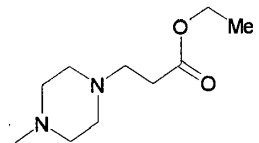
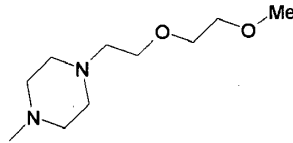




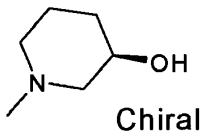
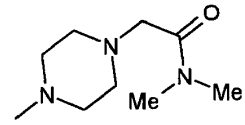
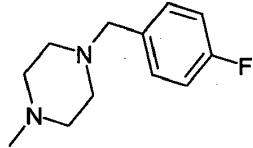
Chiral



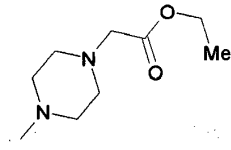
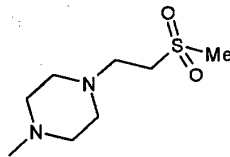
Chiral



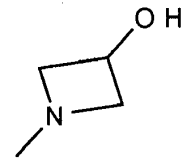
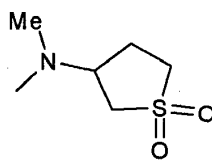
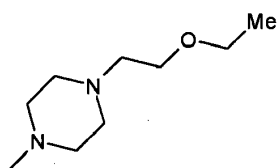
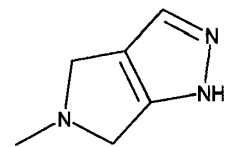
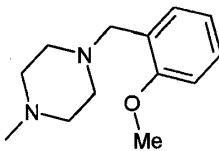
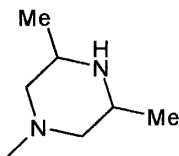
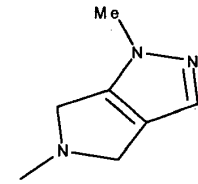
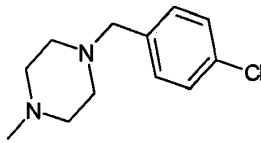
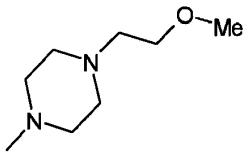
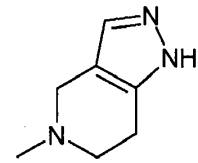
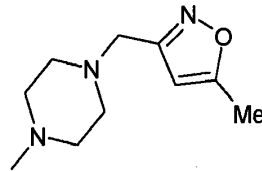
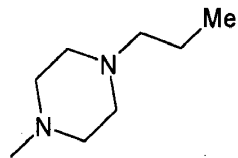
Chiral

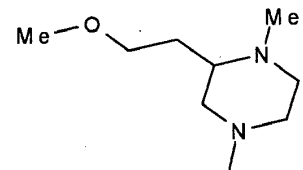
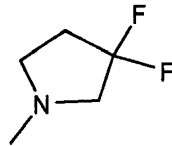
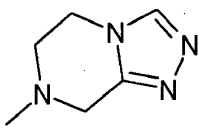
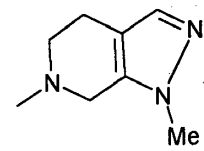
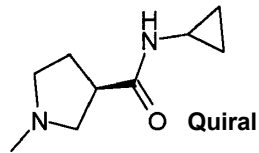
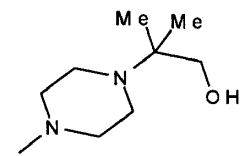
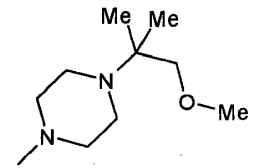
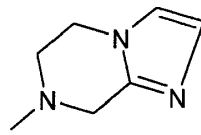
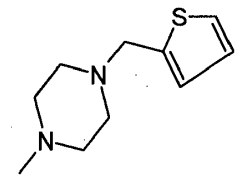
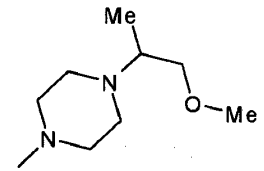
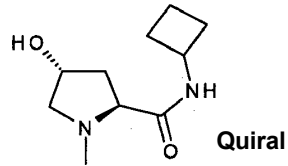
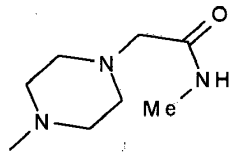
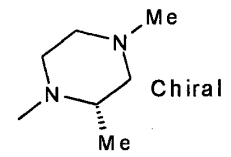
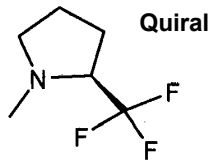
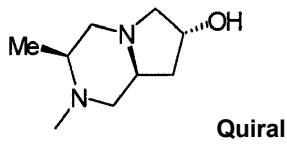


Chiral

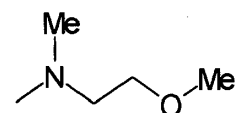
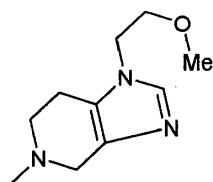
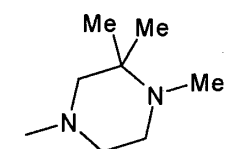
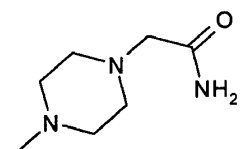
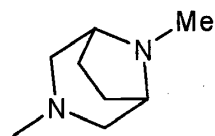
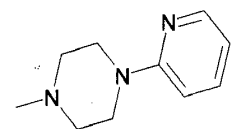
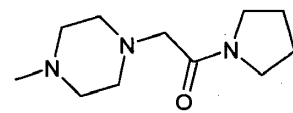
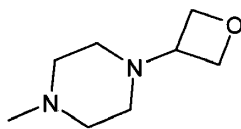
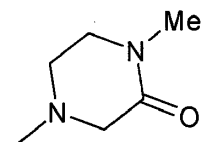
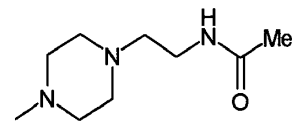
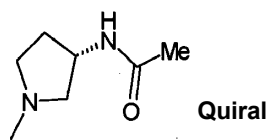
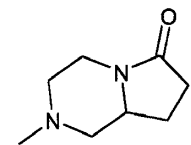


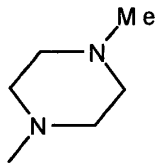
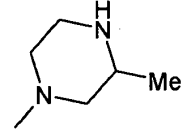
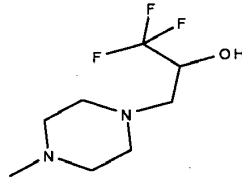
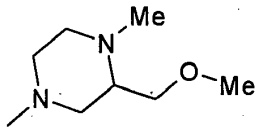
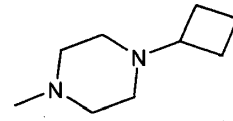
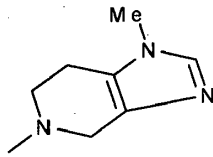
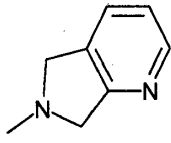
5



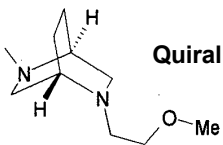
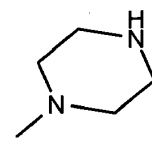
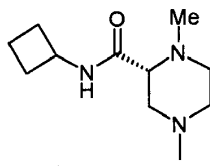


5

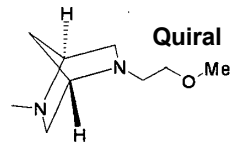
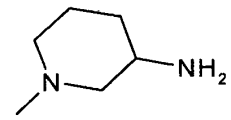
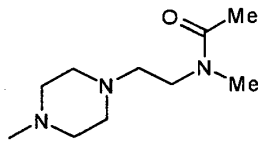




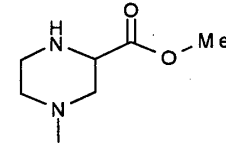
Quiral



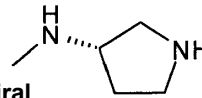
Quiral



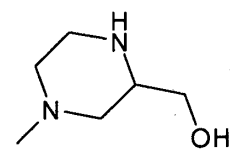
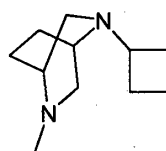
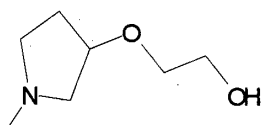
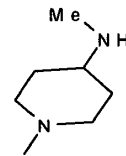
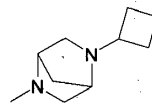
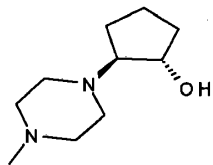
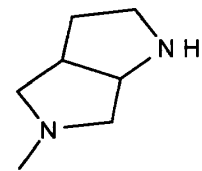
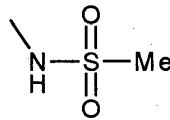
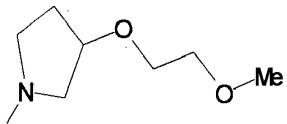
Quiral



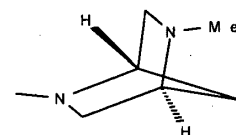
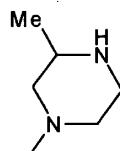
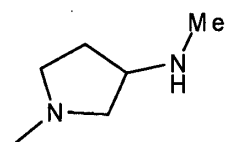
Quiral

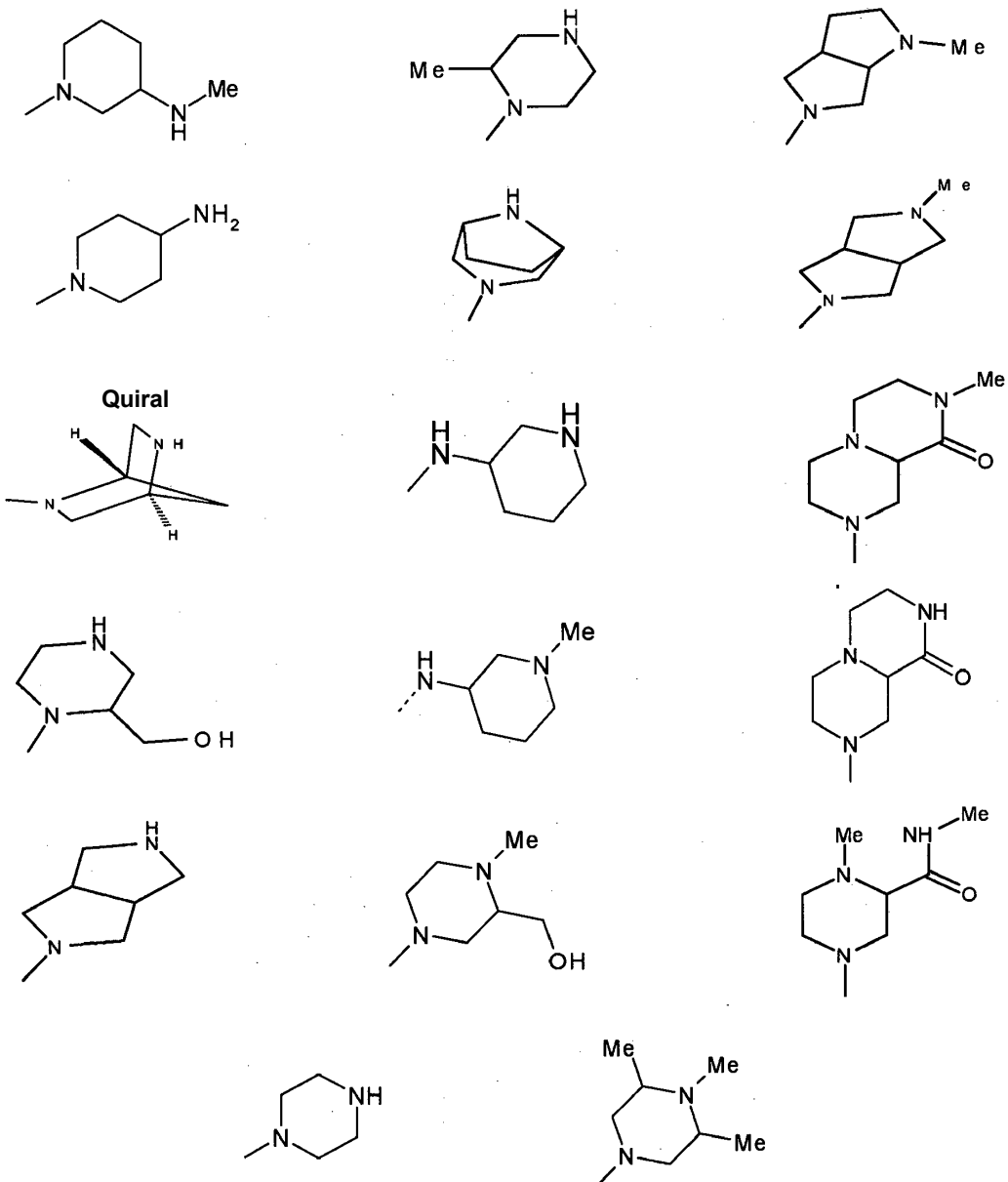


5



Quiral





5

10

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;

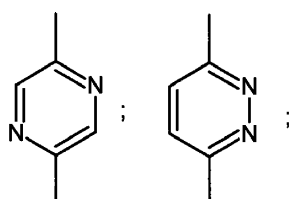
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;

- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

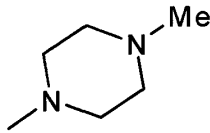
- A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



15

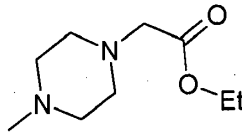
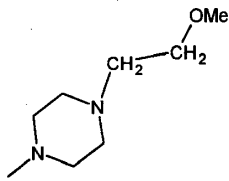
- X representa un grupo -CH-;
- R<sub>1</sub> representa un radical n-propilo;
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:

5

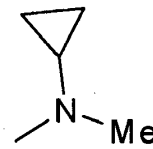
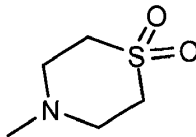
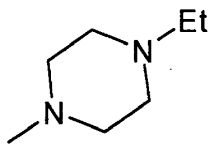
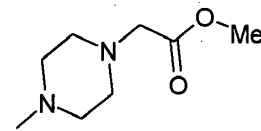
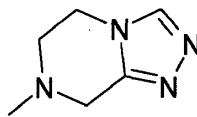
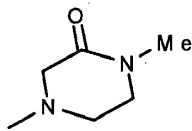
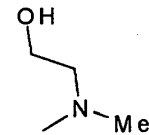
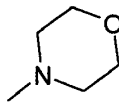
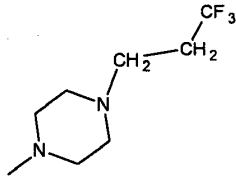
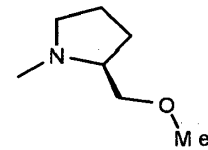


-NHMe

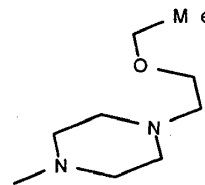
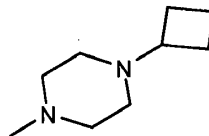
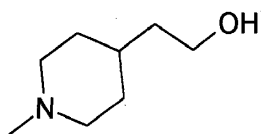
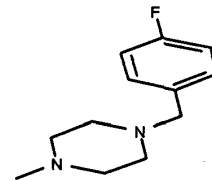
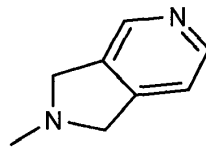
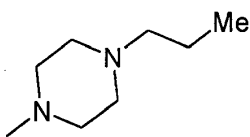
-NMe<sub>2</sub>



Quiral

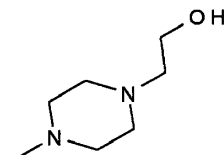
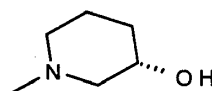
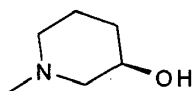


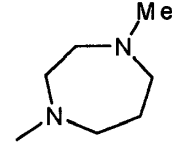
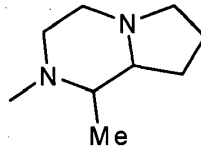
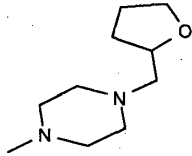
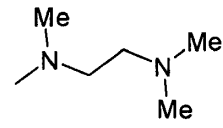
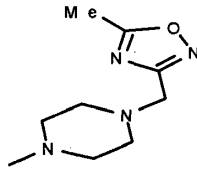
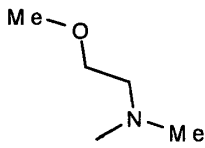
10



Quiral

Quiral



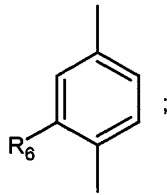


- R<sub>4</sub> representa un átomo de cloro;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno;

5 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

10. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

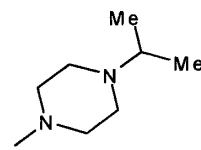
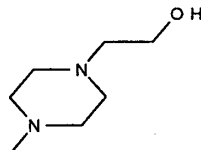
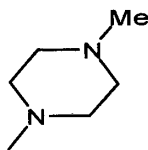
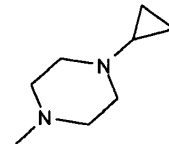
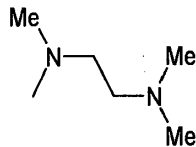
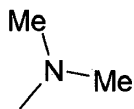
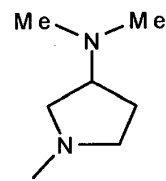
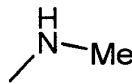
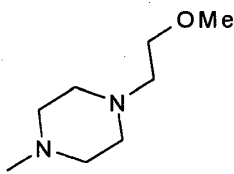
- A representa un radical aromático bivalente:



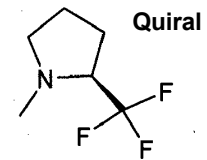
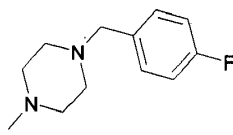
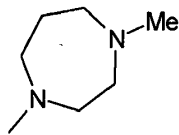
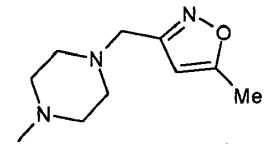
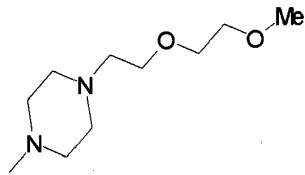
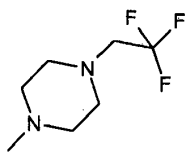
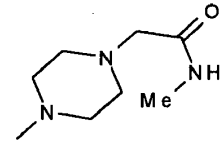
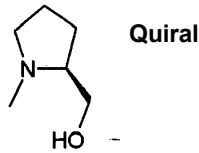
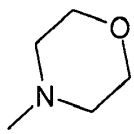
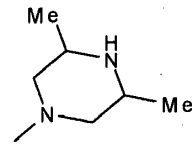
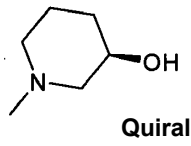
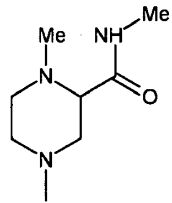
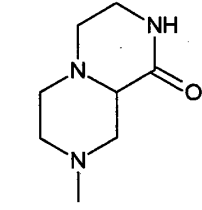
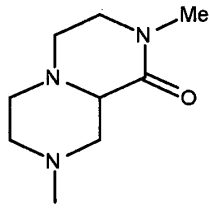
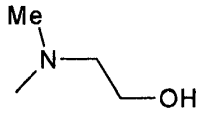
- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;

10

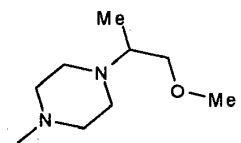
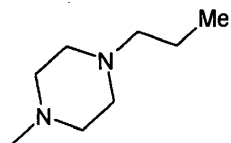
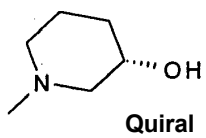
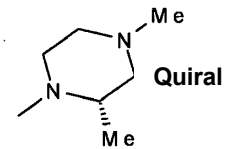
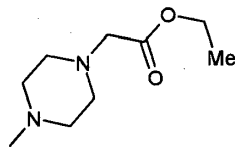
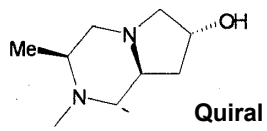
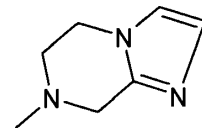
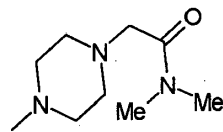
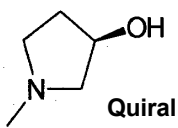
- R<sub>1</sub> representa un radical metilo, etilo, n-propilo o un radical etoxi;
- R<sub>2</sub> representa un radical metilo;
- R<sub>3</sub> representa un hidroxilo o un grupo -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> elegido entre:

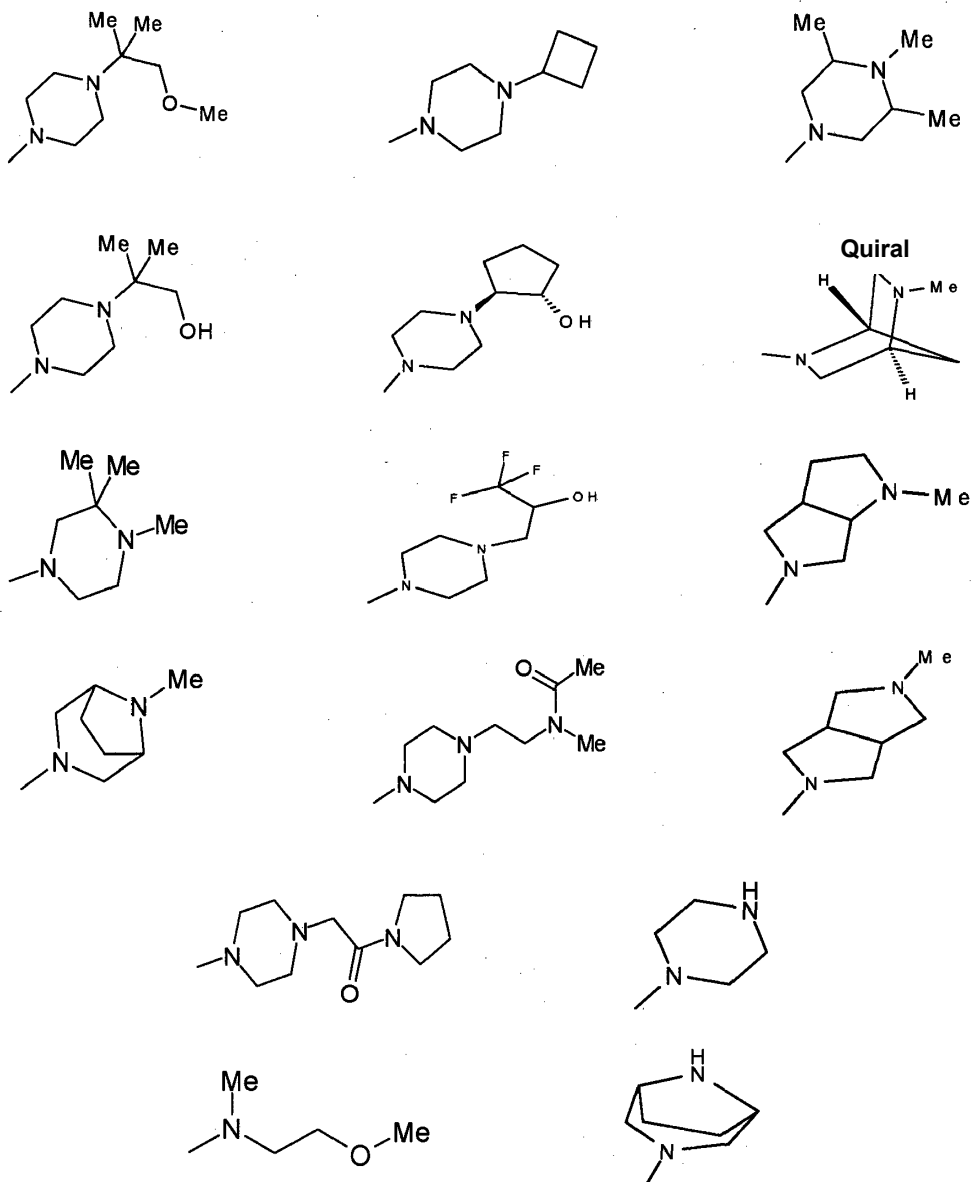


15



5





5

10

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor, un ciano, un fenilo, un radical metilo, un radical trifluorometilo, un radical metoxi o un grupo dimetilamino;

- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, de cloro o de flúor o un radical metilo;

- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un ciano, un grupo metoxicarbonilo o un grupo -CONH<sub>2</sub>;

en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 elegido entre:

- Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5-metil-1H-indol-1-il)acético;
- Ácido (3-[[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]carbamoil]-5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acético;
- Ácido (3-[[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]carbamoil]-5-cloro-1H-indol-1-il)acético;
- N-[5-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;

15

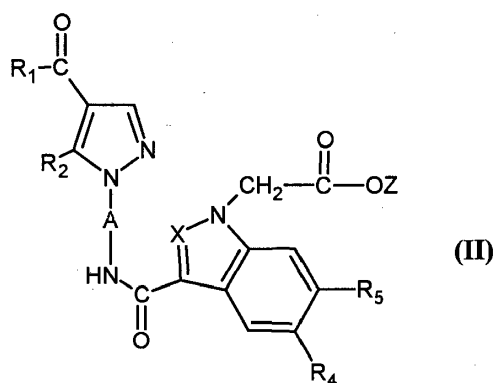


- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 5 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-{2-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]etil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 10 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[(2S)-2-(metoximetil)pyrrolidin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 15 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-propilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 20 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-oxo-2-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]etil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 25 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-{4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- 30 - {4-[(3-{[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]carbamoil}-5-cloro-1H-indol-1-il)acetil]piperazin-1-il}acetato de metilo;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[ciclopropil(metil)amino]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-{2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 35 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 40 - N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-(2-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[6-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridazin-3-il]-5-cloro-1-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(8-metil-9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 45 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-cianofenil]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;

- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 5 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-5-metil-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 10 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-1-metiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-6-fluoro-1-{2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 15 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-metil-3-(metilcarbamoil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 20 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5,6-dimetil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indazol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-3-carboxamida;
- 25 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-6-fluoro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-(2-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metil-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletel)-1H-indol-3-carboxamida;
- 30 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-yl)fenil]-5-cloro-1-{2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-1H-indol-3-carboxamida;
- 35 - N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-[4-(4-butiril-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-cloro-1-[2-oxo-2-(9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-il)etil]-1H-indol-3-carboxamida;
- 40 en forma de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

12. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R<sub>3</sub> = -OH (compuesto IA), caracterizado por que:

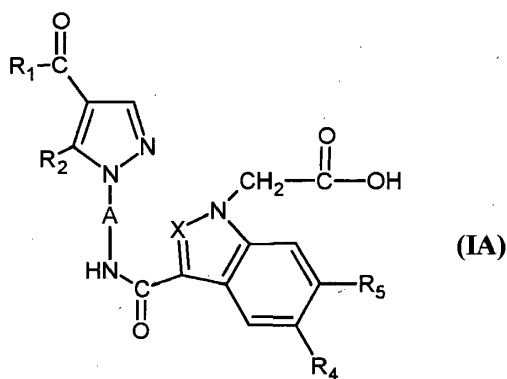
se hidroliza, en medio ácido o básico, un compuesto de fórmula (II):



en la que A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5 13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R<sub>3</sub> = -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> (compuesto IB), caracterizado por que:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IA):



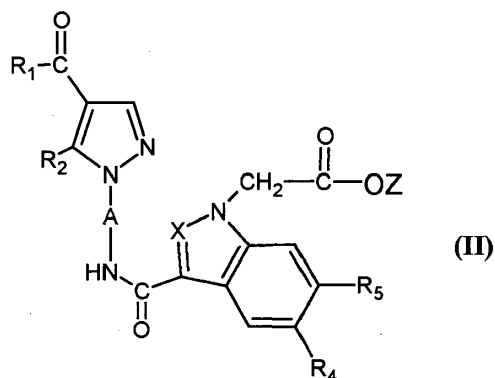
en la que A, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con una amina de fórmula (III):



10

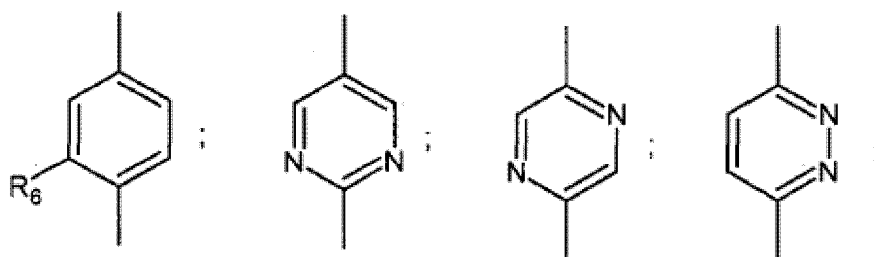
en la que R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tal y como se definen para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1

14. Compuesto de fórmula:



en la que:

15 - A representa un radical aromático bivalente elegido entre:



- X representa un grupo -CH- o un átomo de nitrógeno;
- R<sub>1</sub> representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- R<sub>2</sub> representa un grupo Alk;
- 5 - R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un fenilo, un grupo Alk, un grupo OAlk o un grupo -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo Alk;
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un ciano, un grupo
- COOAlk o un grupo -CONH<sub>2</sub>;
- 10 - R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Z representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- Alk representa un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

15. Medicamento, caracterizado porque contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o también una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

- 15 16. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento y la prevención del angor (angina de pecho) inestable, la angioplastia coronaria percutánea (PTCA), el infarto de miocardio, complicaciones arteriales trombóticas de la aterosclerosis tales como los accidentes vasculares cerebrales embólicos o trombóticos, los accidentes isquémicos transitorios, la enfermedad vascular periférica, las complicaciones arteriales de la aterosclerosis debidas a intervenciones quirúrgicas como la angioplastia, la endarterectomía, la colocación de stent, los injertos vasculares coronarios, las complicaciones trombóticas de la cirugía o de daños mecánicos como la recuperación de tejidos después de un traumatismo por accidente o quirúrgico, la cirugía reconstructiva (que comprende la piel y los fragmentos musculares), la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome de los anti-fosfolípidos, la trombocitopenia inducida por la heparina y la pre-eclampsia/eclampsia; o las trombosis venosas tales como la trombosis venosa profunda, la enfermedad veno-oclusiva; o en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente in vivo, como durante la derivación cardiopulmonar y la oxigenación extracorporal (prevención de los micro-trombo-embolismos), en la prevención de la activación plaquetaria inducida mecánicamente in vitro (utilización en la conservación de los productos sanguíneos (los concentrados plaquetarios), utilización durante derivaciones tales como la diálisis renal y la plasmaferesis), la trombosis secundaria a una lesión vascular / inflamación tal como la angeitis, arteritis, la glomerulonefritis y el rechazo de injerto de órganos, las afecciones en la que las plaquetas pueden contribuir al proceso de la enfermedad inflamatoria subyacente en la pared vascular tal como la formación / progresión de placas ateromatosas, la estenosis / restenosis.