

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 866**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 261/20** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/4162** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2004 E 08164856 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 1997809**

54 Título: **Inhibidores de la p38 y procedimientos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**03.03.2003 US 378164**  
**15.10.2003 US 688849**

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

**12.08.2014**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)**  
**3200 WALNUT STREET**  
**BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**MUNSON, MARK;**  
**MARESKA, DAVID, A.;**  
**KIM, YOUNGBOO;**  
**GRONEBERG, ROBERT;**  
**RIZZI, JAMES;**  
**RODRIGUEZ, MARTHA;**  
**KIM, GANGHYEOK;**  
**VIGERS, GUY;**  
**RAO, CHANG;**  
**BALACHARI, DEVAN y**  
**HARVEY, DARREN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 484 866 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

Inhibidores de la p38 y procedimientos de utilización de los mismos.

5 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la MAP cinasa p38 y cinasas relacionadas, composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y procedimientos para preparar estos inhibidores. Resultan útiles para el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citocinas.

15 Descripción del estado de la técnica

Se han asociado varios estados inflamatorios crónicos y agudos con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias. Tales citocinas comprenden de manera no limitativa factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 6 (IL-6). La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica en la que TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  están implicados en la aparición de las enfermedades y en la progresión de la destrucción ósea y articular observada con este estado debilitante. Los tratamientos terapéuticos aprobados recientemente para AR han incluido el receptor de TNF- $\alpha$  soluble (etanercept) y el antagonista del receptor de IL-1 (anakinra). Estos tratamientos funcionan bloqueando la capacidad de sus respectivas citocinas de unirse a sus receptores naturales. Actualmente están investigándose métodos alternativos para tratar enfermedades mediadas por citocinas. Un método de este tipo implica la inhibición de la ruta de señalización que regula la síntesis y la producción de citocinas proinflamatorias como p38.

Se ha mostrado que la p38 (también CSBP o RK) es una serina/treonina proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) regula las citocinas proinflamatorias. La P38 se identificó por primera vez como una cinasa que se fosforila en las tirosinas, en monocitos de ratón tras el tratamiento con lipopolisacárido (LPS). Por primera vez, se estableció un vínculo entre p38 y la respuesta de células frente a citocinas por Saklatvala J., *et al.*, Cell, 78: 1039-1049 (1994), que mostraron que IL-1 activa una cascada de proteína cinasas que da como resultado la fosforilación de la pequeña proteína de choque térmico, Hsp27, probablemente mediante proteína cinasa 2 activada por proteína activada por mitógeno (MAPKAP cinasa-2). El análisis de las secuencias peptídicas derivadas de la cinasa purificada indicó que estaba relacionada con la MAPK p38 activada por LPS en monocitos de ratón, Han, J., *et al.*, Science, 265: 808-811 (1994). Al mismo tiempo se mostró que la MAPK p38 se activaba por sí misma mediante una cinasa anterior en respuesta a una variedad de estreses celulares, incluyendo exposición a radiación UV y choque osmótico, y se confirmó la identidad de la cinasa que fosforila directamente Hsp27 como MAPKAP cinasa-2, Rouse, J., *et al.*, Cell, 78: 1027-1037 (1994). Posteriormente, trabajadores de SmithKline Beecham mostraron que la MAPK p38 era la diana molecular de una serie de compuestos de piridinilimidazol que inhibían la producción de TNF a partir de monocitos humanos expuestos a LPS, Lee, J., *et al.*, Nature, 372: 739-746. Este fue un descubrimiento clave y ha conducido al desarrollo de varios inhibidores selectivos de MAPK p38 y a la elucidación de su papel en la señalización de citocinas.

Es conocido que múltiples formas de MAPK p38 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), cada una codificada por un gen individual, forman parte de una cascada de cinasas implicada en la respuesta de células frente a una variedad de estímulos, incluyendo estrés osmótico, luz UV y acontecimientos mediados por citocinas. Se cree que estas cuatro isoformas de p38 regulan diferentes aspectos de la señalización intracelular. Su activación es parte de una cascada de acontecimientos de señalización que conducen a la síntesis y la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ . La p38 funciona mediante la fosforilación de sustratos posteriores que incluyen otras cinasas y factores de transcripción. Se ha mostrado que los agentes que inhiben la cinasa p38 bloquean la producción de citocinas incluyendo pero sin limitarse a modelos de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$  *in vitro* e *in vivo*, Adams, J. L., *et al.*, Progress in Medicinal Chemistry, 38: 1-60 (2001).

Se ha mostrado que los monocitos de la sangre periférica (PBMC) expresan y secretan citocinas proinflamatorias cuando se estimulan con lipopolisacárido (LPS) *in vitro*. Los inhibidores de p38 bloquean de manera eficaz ese efecto cuando se tratan previamente los PBMC con tales compuestos antes de la estimulación con LPS. Lee, J.C., *et al.*, Int. J. Immunopharmacol., 10: 835-843 (1988). La eficacia de los inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha impulsado una investigación del/de los mecanismo(s) subyacente(s) que podrían explicar el efecto de estos inhibidores. Se ha investigado el papel de p38 en la respuesta de células frente a IL-1 y TNF en varios sistemas celulares relevantes para la respuesta inflamatoria utilizando un inhibidor de piridinilimidazol: células endoteliales e IL-8, Hashimoto, S., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 293: 370-375 (2001), fibroblastos e IL-6/GM-CSF/PGE2, Beyaert, R., *et al.*, EMBO J., 15: 1914-1923 (1996), neutrófilos e IL-8, Albanyan, E. A., *et al.*, Infect. Immun., 68: 2053-2060 (2000) macrófagos e IL-1, Caivano, M. y Cohen, P., J. Immunol., 164: 3018-3025 (2000), y células de músculo liso y RANTES, Maruoka, S., *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 161: 659-668 (1999). Los efectos destructivos de muchos estados patológicos están provocados por la sobreproducción

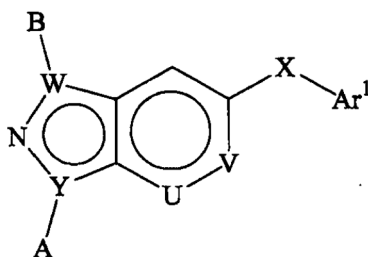
de citocinas proinflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 para regular esta sobreproducción los hace excelentes candidatos para agentes modificadores de enfermedad.

5 Los inhibidores de p38 se activan en una variedad de modelos de enfermedad ampliamente reconocidos y muestran efectos positivos en varios modelos animales convencionales de inflamación incluyendo artritis inducida por colágeno en rata, Jackson, J.R., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 284: 687-692 (1998); artritis inducida por adyuvante en rata, Badger, A. M., *et al.*, Arthritis Rheum., 43: 175-183 (2000); Badger, A. M., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 279: 1453-1461 (1996); y edema de la pata inducido por carragenanos en el ratón, Nishikori, T., *et al.*, Eur. J. Pharm., 451: 327-333 (2002). Se ha mostrado que las moléculas que bloquean la función de p38 son eficaces en la inhibición de la resorción ósea, inflamación y otras patologías inmunitarias y basadas en inflamación en estos modelos animales. Por tanto, un inhibidor de p38 eficaz y seguro proporcionaría medios para tratar enfermedades debilitantes que pueden regularse mediante la modulación de la señalización de p38 como, pero sin limitarse a, AR.

15 Los expertos en la materia conocen bien los inhibidores de p38. Las revisiones de los primeros inhibidores han ayudado a establecer las relaciones de estructura-actividad importantes para la actividad potenciada tanto *in vitro* como *in vivo*. Véase, Salituro, E. G., *et al.*, Current Medicinal Chemistry, 6: 807-823 (1999) y Foster, M. L., *et al.*, Drug News Perspect., 13: 488-497 (2000). Las revisiones más contemporáneas se han centrado en la diversidad estructural de nuevos inhibidores que están explorándose como inhibidores de p38, Boehm, J. D. y Adams, J. L., Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 25-37 (2000). El documento WO 02/068406 describe compuestos heterobíclicos que son adecuados para tratar enfermedades mediadas por angiogénesis. La presente invención describe una nueva serie de compuestos heteroaromáticos 2-aza-[4.3.0]-bíclicos sustituidos como inhibidores de p38 que son útiles para el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citocinas.

## 25 Sumario de la invención

El presente documento describe compuestos, procedimientos para producir estos compuestos, y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos que inhiben la p38 alfa y los acontecimientos mediados por la p38 asociados tales como la inhibición de la producción de citocinas. Tales compuestos, denominados en general anillos heteroaromáticos 2-aza-[4.3.0]-bíclicos, tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la ruta de señalización de p38. En general, el presente documento describe inhibidores de p38 de fórmula general I:



I

35 en la que Y es C, N;

W es C, N, S u O, con la condición de que W sea N, S u O cuando Y es C, y W sea C o N cuando Y es N;

40 U es CH o N;

V es C-E o N;

45 X es O, S, SO, SO<sub>2</sub> NR<sup>7</sup>, C=O, CHR<sup>7</sup>, -C=NOR<sup>1</sup>, -C=CHR<sup>1</sup> o CHOR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

50 Z es alquileno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en la que dicho alquileno, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

55 R<sup>7</sup> es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amina, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido, o R<sup>2</sup> junto con R<sup>3</sup> y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que presenta 1 o más heteroátomos, en la que dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en la que dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

B es H, NH<sub>2</sub> o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>4</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-O(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup> o Z<sub>n</sub>-NH(C=O)NHR<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup> en la que m es un número entero desde 1 hasta 4, o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

R<sup>5</sup> es H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

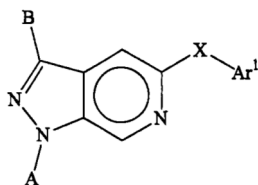
R<sup>6</sup> es una cadena lateral de aminoácido natural, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup> o Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup>; y

n es 0 o 1,

cuando B es H y A es CH=CH-R<sup>8</sup> en la que R<sup>8</sup> es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente en el que Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxilo o NH-dialquilamida sustituido o no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

El presente documento describe asimismo profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I. También se describen procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I.

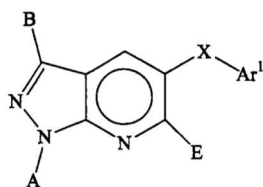
En otra forma de realización, el presente documento describe compuestos de fórmula general II:



**II**

en la que A, B, X y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general III:

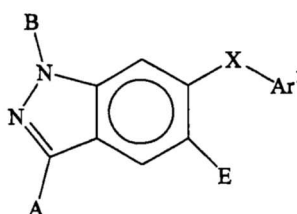


**III**

en la que A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general IV:

5

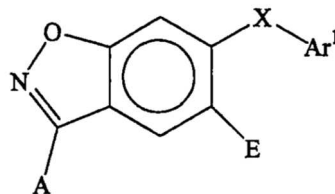


**IV**

en la que A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente, siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R<sup>8</sup> en la que R<sup>8</sup> es un alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente en el que Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxilo o NH-dialquilamida sustituido no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

10

El presente documento describe compuestos de fórmula general V:

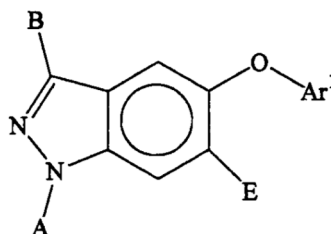


**V**

en la que A, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general VI:

15

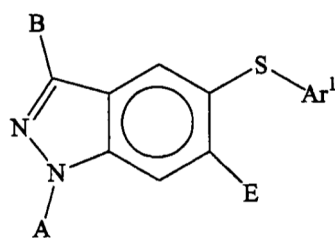


**VI**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general VII:

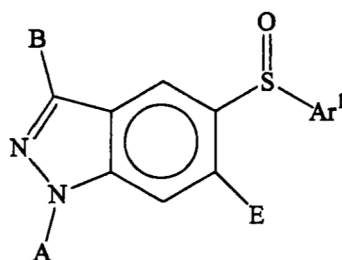
20

**VII**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general VIII:

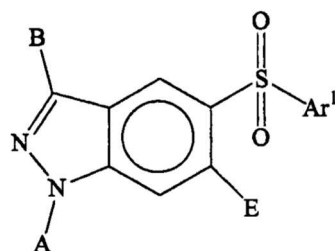
5

**VIII**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general IX:

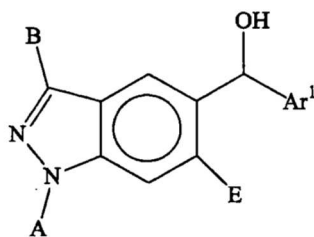
10

**IX**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general X:

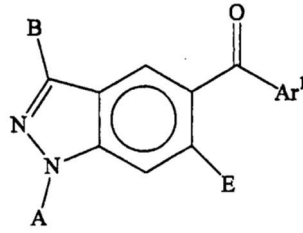
15

**X**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XI:

20

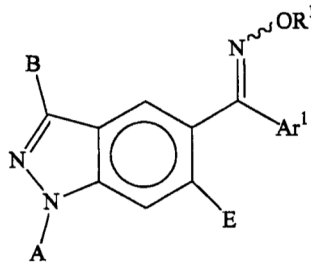


**XI**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XII:

5

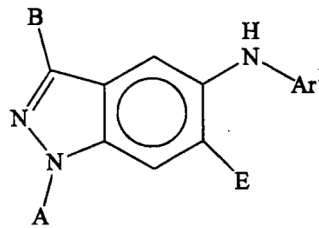


**XII**

en la que A, B, E, R<sup>1</sup> y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XIII:

10

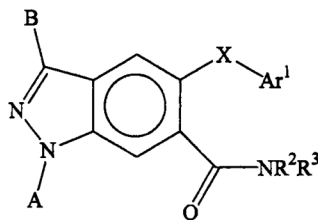


**XIII**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de éter de fórmula general XIV:

15

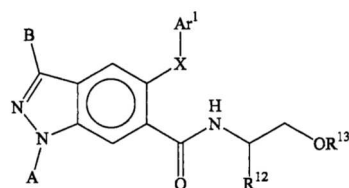


**XIV**

en la que A, B, X, Ar<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XV:

20

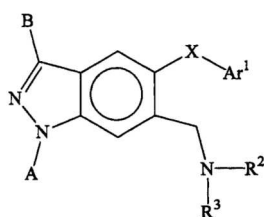


XV

en la que A, B, X y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente, y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

5

El presente documento describe compuestos de fórmula general XVI:

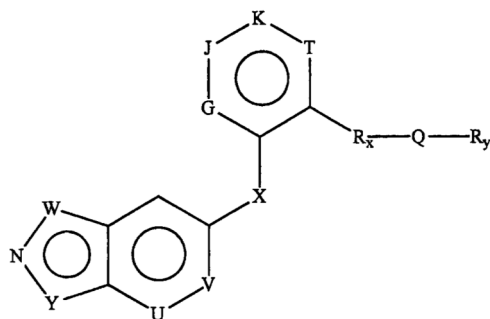


XVI

en la que A, B, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

10

La presente invención proporciona unos compuestos de fórmula general XVII para su utilización en terapia, que incluyen :



XVII

15

en la que Y es CR<sup>1</sup>, O, o NR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, u O, siempre que W sea NR<sup>4</sup>, u O cuando Y es CR<sup>1</sup> y W sea CR<sup>3</sup> o N cuando Y es NR<sup>2</sup>;

20

R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub>, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R<sup>4</sup> es H, o metilo o metilo sustituido;

25

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>(C=O)R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>a</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

30

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,



heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos,

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de heterociclo saturado o parcialmente insaturado que presenta 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en la que dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en la que dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

Z es alqueno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alqueno o alquino que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en la que dicho alqueno, alqueno o alquino puede estar sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR<sup>c</sup> o N;

V es CR<sup>c</sup> o N;

R<sup>c</sup> es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Z<sub>n</sub>-OH o C=NOR<sup>d</sup>;

R<sup>5</sup> es H, metilo o metilo sustituido;

R<sup>d</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

G, K, J y T son N o CR<sup>Z</sup>, siempre que cuando cualquiera de dichos G, K, J y T sea N el número total de G, K, J o T que es N no supera 2;

R<sup>Z</sup> es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente H, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroalquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Q es -NR<sup>8</sup>CONH-, -NHCO-, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CONR<sup>11</sup>-;

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>11</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>x</sub> es -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- siempre que Q sea -CONR<sup>11</sup>- cuando R<sup>x</sup> es -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente H, o alquilo inferior o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es de 1 a 3;

R<sub>y</sub> es H, PO<sub>3</sub>H, un grupo protector de amina, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>2</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -Ar<sup>2</sup> y  $Z_n$ -heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos;

Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, en la que dicha sustitución puede ser de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo, alilo, alqueno, alquino; heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcóxido,

heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

en la que cuando Ar<sup>2</sup> está sustituido con SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> pueden formar un anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido en la que dicha sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, -COR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

en la que cuando Q es -CONR<sup>11</sup>, R<sub>y</sub> en combinación con R<sup>11</sup> es adicionalmente anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup> y -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos; y

R<sup>14</sup> es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos,

y en la que el/los sustituyente(s) de cada grupo se selecciona(n) de: halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-OR, Z<sub>n</sub>-NO<sub>2</sub>, Z<sub>n</sub>-CN, Z<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, Z<sub>n</sub>-(C=O)R, Z<sub>n</sub>-O(C=O)R, Z<sub>n</sub>-O-alquilo, Z<sub>n</sub>-OAr, Z<sub>n</sub>-SH, Z<sub>n</sub>-SR, Z<sub>n</sub>-SOR, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R, Z<sub>n</sub>-S-Ar, Z<sub>n</sub>-SOAr, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo, Z<sub>n</sub>-Ar, Z<sub>n</sub>-(C=O)NR'R'', Z<sub>n</sub>-NR'R'', Z<sub>n</sub>-NR(C=O)R, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, en la que:

Z es alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos;

n es cero o 1,

R, R' y R'' son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo o Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo;

en la que:

dicho alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace;

dicho alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace;

dicho alilo es un radical que presenta la fórmula RC=CHR, en la que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo;

dicho cicloalquilo es un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono, en la que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido;

dicho heterocicloalquilo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C en la que uno o más átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos;

dicho heteroalquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce

átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo;

5 dicho heteroalquínilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo; y

10 dicho heteroalilo es un radical que presenta la fórmula  $RC=CHCHR$ , en la que R es alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona unos compuestos que inhiben la producción de citocinas tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprenden compuestos de fórmulas XVII.

20 En otro aspecto el presente documento describe un método de tratamiento de enfermedades o estados médicos mediados por citocinas que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco escindible *in vivo* del mismo.

25 En otro aspecto el presente documento describe un procedimiento de inhibición de la producción de citocinas tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco escindible *in vivo* del mismo.

30 En otro aspecto el presente documento describe un procedimiento para proporcionar un efecto inhibidor de la cinasa p38 que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco escindible *in vivo* del mismo.

35 El presente documento describe el tratamiento o la prevención de una afección mediada por la p38, que comprende administrar una cantidad de un compuesto eficaz para tratar o prevenir dicha afección mediada por la p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un ser humano o animal que lo necesita, siendo dicho compuesto un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco escindible *in vivo* del mismo. La afección mediada por la p38 que puede tratarse según los procedimientos de esta invención incluye enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastorno destructivo de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral o enfermedad neurodegenerativa

40 Los compuestos descritos también son útiles en procedimientos para prevenir muerte celular e hiperplasia y por tanto pueden utilizarse para tratar o prevenir reperusión/isquemia en accidente cerebrovascular, ataques cardíacos e hipoxia de órganos. Los compuestos de esta invención también son útiles en los procedimientos para prevenir agregación plaquetaria inducida por trombina.

45 Los compuestos de la invención de fórmula XVII pueden utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

50 El presente documento describe composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente seleccionado de compuestos de fórmulas I-XVII o un profármaco farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVII para su utilización en el tratamiento de, afecciones mediadas por p38.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula XVII para su utilización en el tratamiento de enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastorno destructivo de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad neurodegenerativa, edema, analgesia, fiebre o dolor.

### Breve descripción de las figuras

60 Los dibujos adjuntos, que se incorporan a la presente memoria y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran las formas de realización de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. En las figuras,

65 la figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 7<sup>a</sup> (no incluido dentro del alcance de la invención);

la figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14a (no incluido dentro del alcance

- de la invención);
- 5 la figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 15a (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16a (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 10 la figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17a (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 18a (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 15 la figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 7b (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8b (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 20 las figuras 9A-9B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 10 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 25 la figura 11 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 30 la figura 12 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 18c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 13 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 35 las figuras 14A-14B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 34c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 15 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 38c-1 (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 40 la figura 16 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 45 la figura 17 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 40c (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 18 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4d (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 50 la figura 19 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 5d (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 55 la figura 20 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8d (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 21 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10d-1 (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 60 la figura 22 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 11d-1 (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 23 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13d (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 65 las figuras 24A-24B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8e-1 (no incluido dentro

- del alcance de la invención);
- 5 la figura 25 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 9e (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 26 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10e-1 (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 10 la figura 27 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 7f (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 28 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 7f (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 15 la figura 29 muestra un esquema de reacción para la síntesis de un ácido de carboxamida intermedio utilizado en la síntesis de los compuestos 7f-5 y 7f-6 (no incluido dentro del alcance de la invención);
- las figuras 30A-30C muestran un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1g (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 20 la figura 31 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 4f (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 25 la figura 32 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 5f (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 33 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 5f (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 30 la figura 34 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 2h (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 35 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1j (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 35 la figura 36 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1k (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 40 la figura 37 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1m (no incluido dentro del alcance de la invención);
- la figura 38 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n;
- 45 la figura 39 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p;
- la figura 40 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p;
- las figuras 41A-B muestran un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 9q-1 y 9q-2;
- 50 la figura 42 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2;
- las figuras 43A-B muestran un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2;
- 55 la figura 44 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2;
- la figura 45 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26t (no incluido dentro del alcance de la invención);
- 60 la figura 46 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t;
- la figura 47 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 32t;
- la figura 48 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u;
- 65 la figura 49 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 7v y 8v; y

la figura 50 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10v.

La figura 51 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17d (no incluido dentro del alcance de la invención).

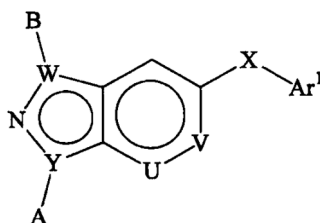
La figura 52 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 20d (no incluido dentro del alcance de la invención).

La figura 53 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26d (no incluido dentro del alcance de la invención).

La figura 54 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d.

### Descripción detallada de la invención

El presente documento describe unos compuestos de fórmulas I-XVII que son útiles para inhibir la p38 alfa y acontecimientos mediados por p38 asociados tales como la producción de citocinas. Tales compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la ruta de señalización de p38. En general, el presente documento describe compuestos de fórmula general I:



### I

en la que Y es C, N;

W es C, N, S u O, con la condición de que W sea N, S u O cuando Y es C, y W sea C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>, C=O, CHR<sup>7</sup>, -C=NOR<sup>1</sup>, -C=CHR<sup>1</sup> o CHOR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alquileno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en la que dicho alquileno, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>7</sup> es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amina, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido, o R<sup>2</sup> junto con

R<sup>3</sup> y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que presenta 1 o más heteroátomos, en la que dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en la que dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

5 B es H, NH<sub>2</sub> o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>4</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-O(C=O)R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-NH(C=O)NHR<sup>5</sup> o R<sup>5</sup>;

10 R<sup>4</sup> es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup> en la que m es un número entero desde 1 hasta 4, o NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

15 R<sup>5</sup> es H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueniilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido o no sustituido;

20 R<sup>6</sup> es una cadena lateral de aminoácido natural, Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>5</sup> o Z<sub>n</sub>-SR<sup>5</sup>; y

n es 0 o 1,

25 cuando B es H y A es CH=CH-R<sup>8</sup> en la que R<sup>8</sup> es un alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente en el que Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxilo o NH-dialquilamida sustituido o no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

30 El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo comprenden de manera no limitativa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

35 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

40 El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo y similares, en el que el radical alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

45 El término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un doble enlace, en el que el radical alqueniileno puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etenileno, propenileno y similares.

50 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etinilo, propinilo y similares, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

55 El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un triple enlace, en el que el radical alquinileno puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

60 El término "alilo" se refiere a un radical que presenta la fórmula RC=CHCHR, en la que R es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se define en la presente memoria, en el que el alilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

65 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término "cicloalquilo" incluye además estructuras de cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas, pudiendo las estructuras bicíclicas y tricíclicas incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo de cicloalquilo o

heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo de arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen de manera no limitativa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término "heteroalquilo" abarca radicales alcoxilo y heteroalcoxilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C en el que uno o más átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación y en el que el anillo de heterocicloalquilo puede ser saturado o parcialmente insaturado. El radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en los que los radicales de heterociclo se condensan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen de manera no limitativa pirrolidina; piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, homopiperazina, ftalimida y derivados de los mismos.

El término "heteroalqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo y similares, en el que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El radical heteroalqueno puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "heteroalquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen de manera no limitativa etinilo, propinilo y similares, en los que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en los que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El radical heteroalquino puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a radicales que presentan la fórmula  $RC=CHCHR$ , en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se define en la presente memoria, en el que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

"Arilo" significa un radical monocíclico hidrocarbonado aromático monovalente de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Más específicamente el término arilo incluye de manera no limitativa fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y derivados de los mismos.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos de anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos de anillo restantes C. El radical aromático está opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen de manera no limitativa furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, tiazolilo y derivados de los mismos.

El término "halo" representa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Grupos protectores de amino" se refiere a los grupos orgánicos destinados a proteger átomos de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis e incluyen de manera no limitativa bencilo, benciloxycarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo y similares.

"Grupos protectores de alcohol" se refiere a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes alcohol frente a reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis e incluyen de manera no limitativa (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), terc-butilo, metoximetilo (MOM) y similares.

"Grupos protectores de azufre" se refiere a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes de azufre frente a reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis e incluyen de manera no limitativa



bencilo, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), terc-butilo, tritilo y similares.

“Grupos protectores de ácido” se refiere a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos o sustituyentes de ácido frente a reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis e incluyen de manera no limitativa ésteres bencílico, (trimetilsilil)-etoximetílico (SEM), metilético y terc-butílico y similares.

En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de fórmulas I-XVII descritos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el contexto de esta invención incluyen de manera no limitativa halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ -OR,  $Z_n$ -NO<sub>2</sub>,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -(C=O)R,  $Z_n$ -O(C=O)R,  $Z_n$ -O-alquilo,  $Z_n$ -OAr,  $Z_n$ -SH,  $Z_n$ -SR,  $Z_n$ -SOR,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -S-Ar,  $Z_n$ -SOAr,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo,  $Z_n$ -Ar,  $Z_n$ -(C=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,  $Z_n$ -NR(C=O)R,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre o grupos protectores de ácido, en los que:

Z es alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en los que dicho alquileo, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

n es cero o 1,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo o  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo, en los que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos adicionalmente.

Los compuestos descritos pueden tener uno o más centros asimétricos; por tanto tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o el nombramiento de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otra manera, de los mismos. Por consiguiente, el presente documento describe racematos y diastereómeros y enantiómeros resueltos de los compuestos de fórmulas I-XVII. Se conocen bien en la técnica los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros (véase la discusión en el capítulo 4 de “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Además de los compuestos de fórmulas I-XVII el presente documento describe asimismo solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. El término “solvato” se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de disolvente. Un “profármaco farmacéuticamente aceptable” es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto (no incluido dentro del alcance de la invención).

Un “metabolito farmacéuticamente activo” es un producto farmacológicamente activo producido a través de metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina conocidas en la técnica y determinarse sus actividades utilizando pruebas tales como las descritas en la presente memoria (no incluido dentro del alcance de la invención).

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 “Design and Application of Prodrugs”, de H. Bundgaard págs. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984), siendo cada uno de los cuales incorporados a la presente memoria como referencia.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal que conserva la eficacia biológica de las bases y ácidos libres del compuesto especificado y que no es biológicamente o de otro modo no deseado. Un compuesto de la invención puede tener un grupo suficientemente ácido, uno suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reacciona con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos,

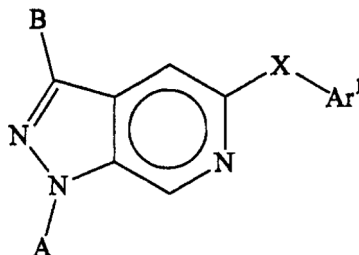
propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, iso-butilatos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitro-benzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos y-hidroxitiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen de manera no limitativa sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos pueden prepararse utilizando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica utilizando materiales de partida que están fácilmente disponibles.

Además de los compuestos de fórmula general I, el presente documento describe además compuestos de fórmula general II:

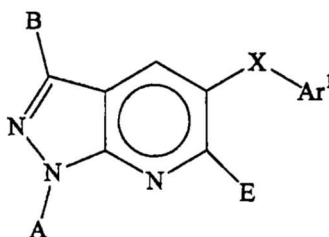


**II**

en la que A, B, X y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Las figuras 1 a 6 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general II. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de pirazol de fórmula II como se expone a continuación. Se trata 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina con un aril o heteroaril-fenol o tiofenol y una base tal como NaH en un disolvente anhidro adecuado. Tras un periodo de tiempo apropiado, se reparte la mezcla de reacción entre un disolvente orgánico y agua, y se aísla el compuesto intermedio de 2-O-aril o S-aril sustituido-4-metil-5-nitropiridina de la fase orgánica. Entonces se reduce el sustituyente NO<sub>2</sub>, por ejemplo, tratando con polvo de hierro en ácido acético calentando durante un periodo de tiempo, seguido por tratamiento con una base adecuada tal como NaOH. Se aísla el producto intermedio de anilina resultante mediante extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico. Entonces se combina el compuesto de anilina intermedio con tetrafluoroborato de amonio, seguido por la adición de una base tal como KOAc y un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto de pirazol bicíclico de fórmula II, en la que A es hidrógeno. Para preparar los compuestos de pirazol sustituidos en 1-N de fórmula II en la que A es distinto de hidrógeno, se hace reaccionar el compuesto de pirazol con una base adecuada y un compuesto de fórmula RX, en la que X es halógeno y R es alquilo, alilo, alqueno, alquino, alilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo o CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como se definió anteriormente.

En otra forma de realización, el presente documento describe asimismo compuestos de fórmula general III:

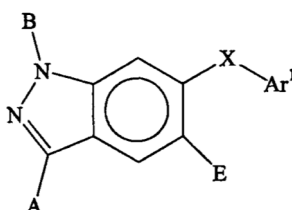


III

en la que A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Las figuras 7 a 8 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general III. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula III tal como sigue. Se añade un ariltiofenol o arilfenol a una base fuerte en un disolvente anhidro, y entonces se hace reaccionar con 5-cloro-3-metil-2-nitropiridina para proporcionar un compuesto intermedio de 6-S-aril o 6-O-aril sustituido-2-metil-3-nitropiridina. Se reduce el sustituyente NO<sub>2</sub>, por ejemplo, tratando con polvo de hierro en ácido acético calentando durante un periodo de tiempo, seguido por tratamiento con una base adecuada tal como NaOH. Se aísla el producto intermedio de anilina resultante mediante extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico. Entonces se trata el compuesto de anilina intermedio con tetrafluoroborato de amonio seguido por la adición de una base tal como KOAc y un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto de azaindazol bicíclico de fórmula III, en la que A es hidrógeno. Para preparar los compuestos de azaindazol sustituidos en 1-N de fórmula III en la que A es distinto de hidrógeno, se hace reaccionar el compuesto de azaindazol con una base adecuada y un compuesto de fórmula RX, en la que X es halógeno y R es alquilo, alilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo o CH<sub>2</sub>-heteroarilo tal como se definió anteriormente.

El presente documento describe compuestos de fórmula general IV:



IV

en la que A, B, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente, siempre que cuando B sea H y A sea CH=CH-R<sup>8</sup> en la que R<sup>8</sup> es un alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar<sup>1</sup> es un sustituyente en el que Ar<sup>1</sup> es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxilo o NH-dialquilamida sustituido o no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

Las figuras 9 a 13 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general IV. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula IV tal como sigue. Se trata 6-nitroindol con una base y yodo, y se trata el 3-yodo-6-nitroindol resultante con una base y un agente del grupo protector de amina tal como cloruro de trimetilsililetoximetilo (SEM-Cl). El tratamiento del compuesto de 6-nitroindol protegido con ácido trans-2-fenilvinilborónico y un catalizador adecuado tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> proporciona un compuesto intermedio de 1-N-fenilvinil-6-nitroindol. La reducción del sustituyente 6-NO<sub>2</sub> con un agente reductor tal como hidrazina y un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono) proporciona el derivado de 6-aminoindol sustituido en 1-N. El tratamiento de este derivado con nitrito de sodio seguido por la adición de yoduro de sodio y yodo proporciona el derivado de 3-fenilvinil-6-yodoindazol protegido en 1-N. El tratamiento de ese derivado con agente(s) oxidante(s) tal(es) como tetróxido de osmio y peryodato de sodio proporciona el derivado de 3-carbaldehído-6-yodoindazol protegido en 1-N. Entonces puede utilizarse este derivado en varios procedimientos de síntesis para proporcionar diversos compuestos de indazol de esta invención tal como se describe en los ejemplos.

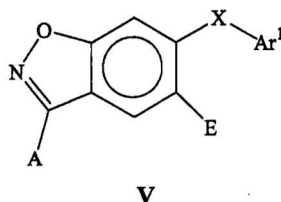
En un procedimiento de síntesis alternativo, se preparan compuestos sustituidos con OAr en 6 de fórmula IV tal como sigue. El tratamiento de 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona con un reactivo de grupo protector de fenol adecuado, seguido por la adición de hidrazina con calentamiento para inducir ciclación proporciona un compuesto de indazol. El compuesto de indazol se protege en 1-N con un reactivo del grupo protector de amina adecuado. La eliminación del grupo protector de fenol y el tratamiento con un ácido arilborónico, seguido por la eliminación del grupo protector de amina produce un compuesto sustituido con OAr en 6 de fórmula IV.

En un procedimiento de síntesis alternativo, se preparan compuestos sustituidos con SAR en 6 de fórmula IV tal como sigue. Se trata 4-fluorotiofenol con una base fuerte tal como terc-butóxido de potasio, y al fenóxido resultante se le añade 2,4-difluoropropiofenona. La adición de hidrazina al producto intermedio resultante seguido por calentamiento para inducir ciclación proporciona un compuesto sustituido con SAR en 6 de fórmula IV.

En un procedimiento de síntesis alternativo, se preparan compuestos sustituidos con OAr en 5 y con SAR en 5 de fórmula IV tal como sigue. La esterificación del ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico, seguido por el tratamiento del éster resultante con una mezcla de o bien ArOH o bien ArSH y una base fuerte proporciona éster metílico del ácido 2-nitrobenzoico sustituido con XAr en 5, en el que X es O o S. La saponificación de este éster, seguido por la adición de hidróxido de amonio proporciona el producto intermedio de 2-nitrobenzamida. Se convierte la 2-nitrobenzamida en el producto intermedio de 2-nitrobenzonitrilo mediante tratamiento con cloruro de oxalilo. La reducción del sustituyente nitro, seguido por la adición de nitrilo de sodio proporciona un compuesto de 3-amino-indazol sustituido con XAr en 5 de fórmula IV, en la que X es O o S.

En un procedimiento de síntesis alternativo, se preparan compuestos de sustituido con OAr en 6 de fórmula IV tal como sigue. Se combina 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo con un ácido arilborónico, acetato de cobre y una base para proporcionar el producto intermedio de 2-fluoro-4-ariloxibenzonitrilo. Se somete a reflujo una disolución con agitación de este derivado con hidrazina para proporcionar un compuesto de 3-amino-6-ariloxi-indazol. Puede utilizarse este compuesto como material de partida para la síntesis de derivados de 3-amidaindazol utilizando química de síntesis de amidas convencional conocida por los expertos en la materia.

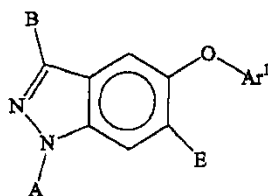
El presente documento describe compuestos de fórmula general V:



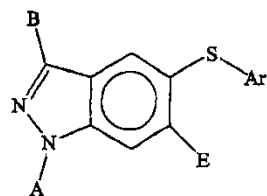
en la que A, X, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Las figuras 24 a 26 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general V. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula V tal como sigue. Se esterifica el ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico y se protege el grupo 2-hidroxilo con un grupo protector de alcohol adecuado. La sustitución del grupo flúor por un grupo O-Ar o S-Ar se realiza mediante tratamiento con una base y ArOH o ArSH, en la que Ar es arilo o heteroarilo tal como se definió anteriormente. La eliminación del grupo protector de alcohol y saponificación del éster, seguido por tratamiento con carbonildiimidazol para realizar la ciclación produce un compuesto de 6-OAr- o 6-SAr-3-hidroxibencisoxazol. Se convierte el compuesto de 3-hidroxibencisoxazol en el derivado de 3-clorobencisoxazol mediante el tratamiento con POCl<sub>3</sub> y una base. Entonces puede utilizarse el producto para preparar compuestos de bencisoxazol sustituidos con O-Ar en 3 o con NH-Ar en 3 de esta invención. Por ejemplo, puede añadirse un compuesto de 3-clorobencisoxazol sustituido en 6 a una mezcla de ArOH y una base fuerte (por ejemplo, NaH) para proporcionar un derivado de 3-O-Ar-bencisoxazol sustituido en 6. En un procedimiento de síntesis alternativo, puede añadirse un compuesto de 3-clorobencisoxazol sustituido en 6 a una mezcla de ArNH<sub>2</sub> y una base fuerte para proporcionar un derivado de 3-NHAr-bencisoxazol sustituido en 6.

El presente documento describe compuestos de fórmulas generales VI y VII:



**VI**



**VII**

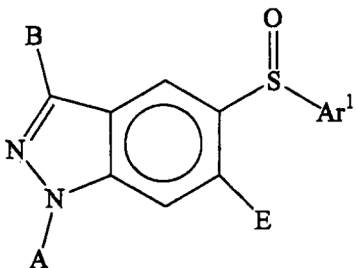
en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Las figuras 14 a 15 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general VI, y las figuras 18, 19 y 23 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general VII. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmulas VI y VII tal como sigue. Se prepara 5-yodo-1H-indazol tratando 5-amino-1H-indazol con una disolución de NaNO<sub>2</sub> en agua, seguido por la adición de KI. Tras aislar el producto mediante extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico,

5 puede utilizarse adicionalmente el producto en diversos procedimientos de síntesis para proporcionar los compuestos de indazol de esta invención. En un procedimiento, se protege el grupo 1-amino de 5-yodo-1H-indazol con un grupo protector de amina adecuado, y se trata el 5-yodoindazol protegido con una base, polvo de cobre y un arilfenol o ariltiofenol para proporcionar un indazol sustituido con O-arilo en 5 (fórmula VI) o indazol sustituido con S-arilo en 5 (fórmula VII). La eliminación del grupo protector de amina proporciona un compuesto de esta invención que presenta la fórmula VI o VII.

10 En una ruta alternativa, se trata el 5-yodo-1H-indazol con una base y  $RX$  o  $Ar^1CH_2X$ , en la que R es un alquilo o alilo y  $Ar^1$  es un grupo arilo o heteroarilo tal como se definió anteriormente, y X es un halógeno u otro grupo saliente adecuado. Entonces se hace reaccionar el 5-yodoindazol sustituido en 1-N con una base, polvo de cobre y un ariltiofenol o arilfenol para proporcionar un compuesto de indazol sustituido con O-arilo en 5 (fórmula VI) o 5-S-arilindazol sustituido en 1-N (fórmula VII) de esta invención.

El presente documento describe compuestos de fórmula general VIII:

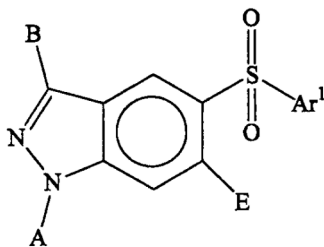


### VIII

15 en la que A, B, E y  $Ar^1$  son tal como se definieron anteriormente.

20 La figura 22 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general VIII. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula VIII oxidando un compuesto de fórmula VII con un agente oxidante que oxidará el sulfuro de arilo para proporcionar el derivado de arilsulfinilo correspondiente

El presente documento describe compuestos de fórmula general IX:

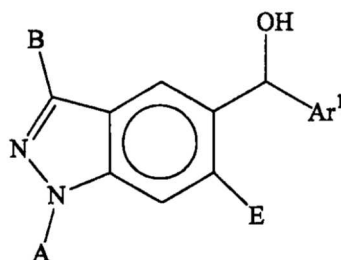


### IX

25 en la que A, B, E y  $Ar^1$  son tal como se definieron anteriormente.

30 La figura 21 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general IX. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula IX oxidando un compuesto de fórmula VII con un agente oxidante que oxidará el sulfuro de arilo para dar el derivado de arilsulfonilo correspondiente

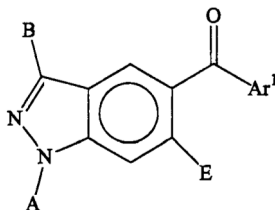
El presente documento describe compuestos de fórmula general X:

**X**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

5 La figura 31 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general X. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula X tal como sigue. Se añade 4-bromo-2-metilanilina a una mezcla de tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Tras un periodo de tiempo, se añade nitrito de sodio a la mezcla, seguido por la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proporcionar 5-bromoindazol. Se trata el bromoindazol con RBr en presencia de una base para proporcionar un derivado de 5-bromoindazol sustituido en 1-N, en el que R es "A" tal como se definió anteriormente para la fórmula X, tal como se definió anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del derivado sustituido en 1-N con Ar<sup>1</sup>CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en el que Ar<sup>1</sup> es tal como se definió anteriormente, proporciona un compuesto de alcohol de fórmula X.

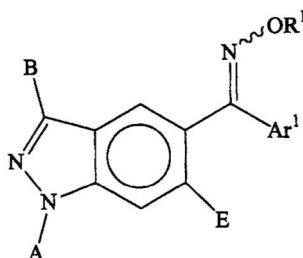
El presente documento describe compuestos de fórmula general XI:

**XI**

15 en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

20 La figura 32 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general XI. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XI tal como sigue. Se añade 4-bromo-2-metilanilina a una mezcla de tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Tras un periodo de tiempo, se añade nitrito de sodio a la mezcla, seguido por la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proporcionar 5-bromoindazol. Se trata el bromoindazol con RBr en presencia de una base para proporcionar un producto intermedio de 5-bromoindazol sustituido en 1-N, en el que R es "A" tal como se definió para la fórmula XI, tal como se definió anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del producto intermedio sustituido en 1-N con Ar<sup>1</sup>CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en el que Ar<sup>1</sup> es tal como se definió anteriormente, seguido por tratamiento con un agente oxidante adecuado proporciona el compuesto sustituido en 1-N de fórmula XI. En la figura 33 se muestra un procedimiento alternativo de síntesis del compuesto de fórmula XI.

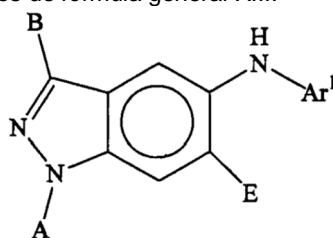
30 El presente documento describe compuestos de fórmula general XII:

**XII**

en la que A, B, E, R<sup>1</sup> y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

La figura 27 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general XII. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XII tal como sigue. Se añade 4-bromo-2-metilanilina a una mezcla de tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Tras un periodo de tiempo, se añade nitrito de sodio a la mezcla, seguido por la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proporcionar 5-bromoindazol. Se trata el bromoindazol con RBr en presencia de una base para proporcionar un derivado de 5-bromoindazol sustituido en 1-N, en el que R es alquilo, alilo, ArCH<sub>2</sub> o heteroaril-CH<sub>2</sub> tal como se definió anteriormente. El tratamiento del derivado sustituido en 1-N con Ar<sup>1</sup>CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en el que Ar<sup>1</sup> es tal como se definió anteriormente, seguido por tratamiento con un agente oxidante adecuado para proporcionar el derivado de 5-C=OR sustituido en 1-N. La adición de NH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> a este derivado en piridina, en el que R<sup>6</sup> es tal como se definió anteriormente, proporciona un compuesto de oxima de fórmula XII. En la figura 28 se muestra un procedimiento alternativo para la síntesis de compuestos de fórmula XII.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XIII:

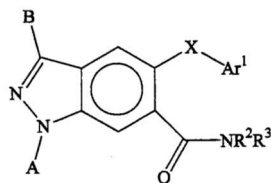


**XIII**

en la que A, B, E y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

La figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general XIII. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XIII tal como sigue. Se añade 4-bromo-2-metilanilina a una mezcla de tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Tras un periodo de tiempo, se añade nitrito de sodio a la mezcla, seguido por la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para proporcionar 5-bromoindazol. Se trata el bromoindazol con RBr en presencia de una base para proporcionar un producto intermedio de 5-bromoindazol sustituido en 1-N, en el que R es "A" tal como se definió anteriormente para la fórmula XIII, tal como se definió anteriormente con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del producto intermedio sustituido en 1-N con una base fuerte tal como t-butil-litio, seguido por la adición de borato de trimetilo proporciona el producto intermedio de indazol de ácido 5-borónico. La adición de un catalizador de cobre (II), seguido por la adición de una anilina sustituida o no sustituida proporciona un compuesto de la fórmula XIII.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XIV:

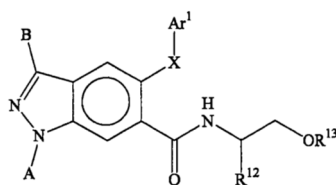


**XIV**

en la que A, B, X, Ar<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente.

Las figuras 30A a 30C muestran un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general XIV. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XIV tal como sigue. 1-Fluoro-3-metilbenceno experimenta una reacción de adición para formar el ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico, seguido por nitración para proporcionar el ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoico. Se esterifica el grupo ácido, y entonces se reemplaza el grupo flúor por ArO tras tratar con ArOH y una base fuerte. La reducción del grupo nitro seguido por diazotación y ciclación proporciona el derivado de 5-OAr-6-CO<sub>2</sub>Me-indazol, que entonces se trata con RBr en presencia de base para proporcionar el derivado sustituido en 1-N. La hidrólisis del grupo éster seguido por amidación proporciona el derivado de 6-amida-indazol que presenta la fórmula XIV.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XV:

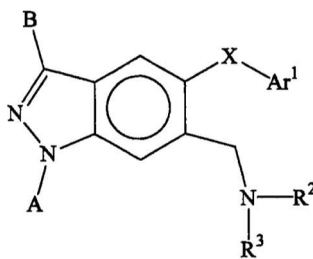


**XV**

en la que A, B, X, y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente, y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

5 La figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico que presenta la fórmula general XV. En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XV tal como sigue. Se prepara un derivado de 5-OAr-6-CO<sub>2</sub>Me-indazol tal como se describió anteriormente con respecto a la síntesis de fórmula XIV, y entonces se trata con RBr en presencia de base para proporcionar el derivado sustituido en 1-N. La hidrólisis del grupo éster seguido por tratamiento con carbonildiimidazol y un aminoácido proporciona el derivado de indazol sustituido en 6 que presenta la fórmula XV.

El presente documento describe compuestos de fórmula general XVI:

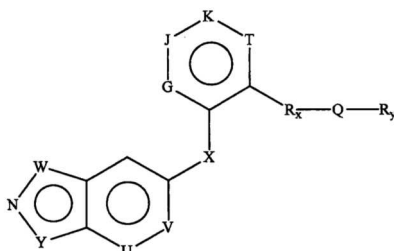


**XVI**

15 en la que A, B, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Ar<sup>1</sup> son tal como se definieron anteriormente.

En un procedimiento de síntesis general, se preparan compuestos de fórmula XVI tal como sigue. Se prepara un derivado de 5-OAr-6-CO<sub>2</sub>Me-indazol tal como se describió anteriormente con respecto a la síntesis de fórmula XIV, y entonces se reduce, por ejemplo, tratando con BH<sub>3</sub> en THF. La purificación proporciona un compuesto de fórmula XVI.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula general XVII para su utilización en terapia, que incluyen enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables:



**XVII**

25 en la que Y es CR<sup>1</sup>, O, o NR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, u O, siempre que W sea NR<sup>4</sup>, u O cuando Y es CR<sup>1</sup> y W sea CR<sup>3</sup> o N cuando Y es NR<sup>2</sup>;

30 R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub>, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R<sup>4</sup> es H o metilo o metilo sustituido;

35 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>(C=O)R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>a</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,



heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos,

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de heterociclo saturado o parcialmente insaturado que presenta 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en la que dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en la que dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

Z es alqueno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alqueno o alquino que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en la que dicho alqueno, alqueno o alquino puede estar sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR<sup>c</sup> o N;

V es CR<sup>c</sup> o N;

R<sup>c</sup> es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Z<sub>n</sub>-OH o C=NOR<sup>d</sup>;

R<sup>5</sup> es H, metilo o metilo sustituido;

R<sup>d</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>, dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

G, K, J y T son N o CR<sup>z</sup>, siempre que cuando cualquiera de dichos G, K, J y T sea N el número total de G, K, J o T que es N no supera 2;

R<sup>z</sup> es H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente H, CF<sub>3</sub>, alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroalquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

Q es -NR<sup>8</sup>CONH-, -NHCO-, -NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CONR<sup>11</sup>-;

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>11</sup> es H o alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>x</sup> es -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- siempre que Q sea -CONR<sup>11</sup>- cuando R<sup>x</sup> es -O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-, -NH(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>- o -S(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente H o alquilo inferior o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es de 1 a 3;

R<sub>y</sub> es H, PO<sub>3</sub>H, un grupo protector de amina, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ -Ar<sup>2</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -Ar<sup>2</sup> y  $Z_n$ -heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos;

Ar<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, en el que dicha sustitución puede ser de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

en la que cuando Ar<sup>2</sup> está sustituido con -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> pueden formar un anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido en la que dicha sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, -COR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

en la que cuando Q es -CONR<sup>11</sup>, R<sub>y</sub> en combinación con R<sup>11</sup> es adicionalmente anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, -COR<sup>14</sup> y -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos; y

R<sup>14</sup> es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos y en la que el/los sustituyente(s) de cada grupo se selecciona(n) de entre: halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, Z<sub>n</sub>-OR, Z<sub>n</sub>-NO<sub>2</sub>, Z<sub>n</sub>-CN, Z<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, Z<sub>n</sub>-(C=O)R, Z<sub>n</sub>-O(C=O)R, Z<sub>n</sub>-O-alquilo, Z<sub>n</sub>-OAr, Z<sub>n</sub>-SH, Z<sub>n</sub>-SR, Z<sub>n</sub>-SOR, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R, Z<sub>n</sub>-S-Ar, Z<sub>n</sub>-SOAr, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo, Z<sub>n</sub>-Ar, Z<sub>n</sub>-(C=O)NR'R'', Z<sub>n</sub>-NR'R'', Z<sub>n</sub>-NR(C=O)R, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, en la que:

Z es alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquilenilo o alquinilenilo que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos;

n es cero o 1,

R, R' y R'' son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo o Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo;

en la que:

dicho alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace;

dicho alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace;

dicho alilo es un radical que presenta la fórmula RC=CHR, en la que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo;

dicho cicloalquilo es un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono, en la que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido;

dicho heterocicloalquilo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C en la que uno o más átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos;

5 dicho heteroalqueno es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo;

10 dicho heteroalquino es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo; y

15 dicho heteroalilo es un radical que presenta la fórmula  $RC=CHCHR$ , en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo.

20 Las figuras 38 a 50 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos que presentan la fórmula general XVII.

Pueden utilizarse cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención para tratar enfermedades mediadas por la modulación o regulación de proteína cinasas. Una "cantidad eficaz" pretende hacer referencia a aquella cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para realizar el tratamiento para una enfermedad mediada por la actividad de una o más proteína cinasas, tales como la p38 alfa y los acontecimientos mediados por la p38 asociados tales como la producción de citocinas. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de entre las fórmulas I-XVII o una sal, metabolito activo o profármaco del mismo, es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más proteína cinasas de modo que se reduzca o se alivie un estado patológico que está mediado por esta actividad.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad de ese tipo variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado patológico y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero, no obstante puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la materia. "Tratamiento" pretende hacer referencia a al menos la mitigación de un estado patológico en un mamífero, tal como un ser humano, que se ve afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína cinasas, tales como p38, e incluye, pero no se limita a, prevenir que se produzca el estado patológico en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a presentar el estado patológico pero aún no se ha diagnosticado que lo presenta; modular y/o inhibir el estado patológico; y/o aliviar el estado patológico.

Con el fin de utilizar un compuesto de fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se definió anteriormente en la presente memoria en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para la utilización oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para la utilización tópica (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o suspensiones o disoluciones acuosas u oleosas), para la administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo, como una disolución oleosa o acuosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como supositorio para la dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas para la utilización oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes de unión tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar recubiertas o no recubiertas o bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, utilizando procedimientos y agentes de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

5 Las composiciones para la utilización oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen en general el principio activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxitileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxitileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

20 Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen en general el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquéllos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen de manera natural tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxitileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

40 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

45 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse según procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se ha mencionado anteriormente. Una preparación inyectables estéril también puede ser una suspensión o dilución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol.

50 Pueden prepararse formulaciones de supositorios mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

55 Pueden obtenerse en general formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, formulando un principio activo con un vehículo o diluyente tópicamente aceptable, convencional utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

60 Las composiciones para la administración mediante insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 µm o mucho menos, comprendiendo el propio polvo o bien un principio activo solo o bien diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. Entonces el polvo para insuflación se retiene convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo de 1 a 50 mg de principio activo para su utilización con un dispositivo turbo-inhalador, tal como el que se utiliza para la insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

65 Las composiciones para la administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado

convencional dispuesto para dispensar el principio activo o bien como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o bien como gotitas de líquido. Pueden utilizarse propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida del principio activo.

5 Para información adicional sobre formulaciones, véase el capítulo 25.2 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente a la presente memoria como referencia.

10 La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral a seres humanos podrá contener, por ejemplo, desde 0,5 mg hasta 2 g de agente activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente a la presente memoria como referencia.

20 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I-XVII variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de los estados, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de la medicina bien conocidos.

25 En un aspecto de esta invención, los compuestos de fórmula XVII o sales farmacéuticas pueden utilizarse para tratar o prevenir una afección mediada por la p38 en animales o humanos. El término "afección mediada por la p38" tal como se utiliza en la presente memoria significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que p38 desempeña un papel. Esto incluye estados que se saben que están provocados por la sobreproducción de IL-1, TNF, IL-6 o IL-8. Tales estados incluyen, sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos destructivos de hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedad viral y enfermedades neurodegenerativas.

35 Las enfermedades inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

40 Las enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I), anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis o enfermedad de injerto contra huésped.

45 Los trastornos destructivos de hueso que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi y mieloma múltiple.

50 Las enfermedades infecciosas que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, septicemia, choque séptico y shigelosis.

Las enfermedades virales que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, infección aguda por hepatitis (incluyendo hepatitis A; hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV.

55 Las enfermedades o estados degenerativos que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas.

60 Las "afecciones mediadas por p38" también incluyen isquemia/reperfusión en accidente cerebrovascular, ataques cardíacos, isquemia miocárdica, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca y agregación plaquetaria inducida por trombina.

65 Además, los inhibidores de p38 de esta invención también pueden inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina-endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por tanto, otras "afecciones mediadas por p38" son edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor debido a cáncer, dolor dental y dolor debido a artritis.

Las afecciones y enfermedades que pueden tratarse o prevenirse mediante los inhibidores de p38 de esta invención también pueden agruparse de manera conveniente según la citocina (por ejemplo, IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se cree que es responsable de la enfermedad.

5 Por tanto, una enfermedad o afección mediada por la IL-1 incluye artritis reumatoide, osteoartritis, accidente cerebrovascular, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad de las células  $\beta$  pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

15 Una enfermedad o afección mediada por TNF incluye artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otros estados artríticos, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades con resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, SIDA, ARC o tumor maligno, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o piresis. Las enfermedades mediadas por TNF también incluyen infecciones virales, tales como por VIH, CMV, influenza y herpes; e infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, (incluyendo, pero sin limitarse a virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus Visna o virus Maedi; o infecciones por retrovirus, incluyendo virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina o virus de la inmunodeficiencia canina.

20 La enfermedad o afección mediada por IL-8 incluye enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; tales como psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, lesión por reperfusión cardiaca y renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, trombosis y glomerulonefritis.

25 Además, los compuestos de esta infección pueden utilizarse tópicamente para tratar o prevenir estados provocados o agravados por IL-1 o TNF. Tales estados incluyen articulaciones inflamadas, eccema, psoriasis, estados inflamatorios de la piel tales como quemaduras solares, estados inflamatorios del ojo tales como conjuntivitis, piresis, dolor y otros estados asociados con inflamación.

30 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos y terapias utilizados en el tratamiento de estados patológicos que se beneficiarían de la inhibición de citocinas, en particular IL-1, TNF, IL-6 o IL-8.

35 Por ejemplo, en virtud de su capacidad para inhibir citocinas, los compuestos de fórmula I-XVII son valiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que se tratan actualmente con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor de ciclooxigenasa tal como indometacina, ketorolaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindaco, tolmetina y piroxicam. La coadministración de un compuesto de fórmula I-XVII con un AINE puede dar como resultado una reducción de la cantidad de este último agente necesaria para producir un efecto terapéutico, y por tanto se reduce la probabilidad de efectos secundarios adversos de los AINE tales como efectos gastrointestinales. Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster escindible *in vivo* del mismo, junto con una mezcla con un agente antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de ciclooxigenasa, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de fórmula I-XVII también pueden utilizarse en el tratamiento de estados tales como artritis reumatoide en combinación con agentes antiartríticos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en estados tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en enfermedades degradativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, antidegradativos y/o reparativos tales como diacereína, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Arterparon y sales de glucosamina tales como Anril.

50 Los compuestos de fórmula I-XVII también pueden utilizarse en el tratamiento de asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como broncodilatadores y antagonistas de leucotrienos.

55 Aunque los compuestos de fórmula I-XVII son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su utilización en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también pueden ser útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de citocinas. Por tanto, son útiles como referencias farmacológicas para su utilización en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

60 La actividad de los compuestos de esta invención puede someterse a ensayo para determinar la inhibición de p38 *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de o bien la

actividad cinasa o bien la actividad ATPasa de p38 activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a p38 y puede medirse o bien mediante el radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, el aislamiento del complejo de inhibidor/p38 y la determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o bien ejecutando un experimento de competencia en el que los nuevos inhibidores se incuban con p38 unidos a radioligandos conocidos. Éstos y otros ensayos de cultivo celular e *in vitro* útiles se conocen bien por los expertos en la materia.

Pueden utilizarse ensayos de cultivo celular del efecto inhibidor de los compuestos de esta invención para determinar las cantidades de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 o IL-8 producidos en sangre completa o fracciones celulares de la misma en células tratadas con inhibidor en comparación con células tratadas con controles negativos. El nivel de estas citocinas puede determinarse a través de la utilización de ELISA disponibles comercialmente o tal como se describe en la sección de ejemplos biológicos a continuación.

### Ejemplos biológicos

Se demostraron las actividades biológicas de los compuestos de la invención mediante los siguientes ensayos *in vitro*.

#### Ensayo bioquímico de p38

Se sometió a ensayo la actividad de p38 a temperatura ambiente en una reacción de 100  $\mu$ l que contenía enzima p38 $\alpha$  activada 5 nM y ATF-2 1  $\mu$ M (proteína de fusión del factor 2 de transcripción activante) como sustrato en HEPES 25 mM (pH 7,4), vanadato 100  $\mu$ M, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y ( $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP 10 mM (~0,1  $\mu$ Ci P<sup>33</sup>/reacción). Se terminó la reacción tras 30-40 minutos añadiendo TCA al 25%, se dejó reposar durante 5 minutos y entonces se transfirió directamente a una placa de filtro de membrana GF-B. Se lavó el filtro dos veces durante 30 segundos con ácido fosfórico al 0,5% utilizando un colector automatizado Tomtec Mach III. Tras lavar, se continuó el vacío durante 30 segundos para secar el filtro. Se añadieron aproximadamente 30  $\mu$ l de centelleante por pocillo a la placa de filtro y entonces se leyó en un contador de centelleo líquido (Packard TopCount HTS).

#### Ensayo de PBMC

Se evaluó la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción de TNF- $\alpha$  utilizando células mononucleares de sangre periférica ("PBMC") humanas que sintetizan y secretan TNF- $\alpha$  cuando se estimulan con lipopolisacárido.

Se prepararon disoluciones de prueba de los compuestos preparando diluciones en serie de 5 veces en DMSO, diluciones que entonces se diluyeron hasta 5x disoluciones madre diluyendo con MEM, suero bovino fetal inactivado por calor ("FBS") al 2%, HEPES 20 mM, L-glutamina 2 mM y penicilina al 1%/estreptomicina.

Se aislaron PBMC de sangre humana tal como sigue. Se recogieron muestras de sangre completa de voluntarios humanos en un tubo Vacutainer™ CPT de Becton Dickinson. Se mezclaron los tubos y se centrifugaron a temperatura ambiente (18 - 25°C) en un rotor horizontal durante un mínimo de 15 minutos a 1500 -1800 RCF (fuerza centrífuga relativa). Para cada donante, se combinaron las capas leucocitarias en un tubo individual y se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato ("PBS"). Se resuspendió el sedimento celular en MEM, suero bovino fetal inactivado por calor ("FBS") al 2%, HEPES 20 mM, L-glutamina 2 mM y penicilina al 1%/estreptomicina. Se determinó el número de células total utilizando un hemocitómetro y se ajustó la suspensión celular a 2 X 10<sup>6</sup> células/ml.

Se añadieron 0,1 ml de suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Se añadieron 30  $\mu$ l de una disolución de prueba de compuesto, y se incubaron las células en un incubador a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 1 hora. Entonces se añadieron 20  $\mu$ l de lipopolisacárido 7,5 ng/ml (LPS de *E. Coli* K-235) a cada pocillo, y se devolvieron las células al incubador a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 16-20 horas. Se centrifugaron las células durante 15 minutos a 1100 RCF. Se transfirieron aproximadamente 0,12 ml del sobrenadante a una placa de polipropileno de 96 pocillos transparente. Las muestras o bien se sometieron a ensayo inmediatamente o bien se almacenaron a -80°C hasta que estuviesen listas para el ensayo. Se determinaron los niveles de TNF- $\alpha$  en cada muestra utilizando un ensayo ELISA de TNF- $\alpha$  humano tal como el descrito a continuación.

Se determinaron los niveles de TNF- $\alpha$  utilizando el siguiente ensayo. Se prepararon placas recubiertas con anticuerpo frente a TNF-alfa añadiendo 150  $\mu$ l de IgG monoclonal de ratón purificada anti-TNF- $\alpha$  2  $\mu$ g/ml en tampón carbonato-bicarbonato (envase de tampón carbonato-bicarbonato BupH™) a pocillos de una placa Immulon 4 de 96 pocillos (placa de fondo plano de ELISA Immulon 4; Dynex, número de catálogo 011-010-3855) y se incubaron durante la noche a 2 - 8°C. Se retiró la disolución de recubrimiento y se añadieron 200  $\mu$ l de "tampón de bloqueo" (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, BSA al 2%) y se almacenaron las placas a 2 - 8°C hasta que estuviesen listas para su utilización. Se preparó una curva patrón de TNF- $\alpha$  humano recombinante de diez puntos mediante una dilución en serie 1:2 en "diluyente de muestra" (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 1%) con una concentración superior de 6000 pg/ml.

Se retiró la disolución de bloqueo de las placas de ELISA de TNF- $\alpha$  lavando cinco veces con 300  $\mu$ l de “tampón de lavado” (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, Tween-20 al 0,02%). Se añadieron 50  $\mu$ l de “diluyente de muestra” a todos los pocillos, y entonces se añadieron o bien 50  $\mu$ l de una disolución de curva patrón de TNF- $\alpha$  o bien sobrenadante del compuesto de prueba a todos los pocillos. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ l de “tampón de lavado”. Se añadieron 100  $\mu$ l de anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  humano de cabra biotinilado 0,2  $\mu$ g/ml en un “diluyente de anticuerpo” (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 1%, Tween-20 al 0,02%) por pocillo, y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ l de “tampón de lavado” por pocillo. Se añadieron 100  $\mu$ l por pocillo de estreptavidina-fosfatasa alcalina 0,02  $\mu$ g/ml en “diluyente de anticuerpo”, y se incubó la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). Se lavó la placa cinco veces con 300  $\mu$ l de tampón de lavado por pocillo. Se añadieron 200  $\mu$ l de pNPP 1 mg/ml (fosfato de p-nitrofenilo) en tampón dietanolamina con MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM por pocillo, y se incubó la placa durante de 30 a 45 minutos a temperatura ambiente con agitación (300 rpm). Se monitorizó el progreso de la reacción determinando la densidad óptica: cuando el patrón superior alcanzó una DO de entre 2,0 y 3,0, se añadieron 50  $\mu$ l de NaOH 2 N por pocillo. Se determinó la densidad óptica de cada pocillo en el plazo de 30 minutos, utilizando un lector de placa de microtitulación ajustado a 405 nm. Se analizaron los datos en XL fit utilizando el ajuste de curva de 4 parámetros.

Se utilizaron los siguientes reactivos en los ensayos descritos anteriormente. Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco sin calcio o magnesio (n.º de catálogo de Gibco 14190); medio esencial mínimo Eagle (MEM; n.º de catálogo de Gibco 11090); penicilina-estreptomina (n.º de catálogo de Gibco 15140); L-glutamina, 200 mM (n.º de catálogo de Gibco 25030); HEPES, 1 M (n.º de catálogo de Gibco 15630); suero bovino fetal (“FBS”; n.º de catálogo de HyClone SH30070.03); lipopolisacáridos de *Escherichia coli* K-235 (“LPS”; n.º de catálogo de Sigma L2018); IgG monoclonal de ratón purificada, anti-TNF- $\alpha$  (n.º de catálogo de R&D Systems MAB210); envase de tampón carbonato-bicarbonato BupH™ (n.º de catálogo de Pierce 28382); HEPES (FW 238,3; n.º de catálogo de Sigma H3575); NaCl (n.º de catálogo de Sigma S7653); albúmina de suero bovino (“BSA”; n.º de catálogo de Jackson ImmunoResearch 001-000-162); monolaurato de polioxietileno 20 sorbitano (n.º de catálogo de Sigma P2287); cloruro de magnesio, hexahidrato (n.º de catálogo de Sigma M2670); TNF- $\alpha$  humano recombinante (n.º de catálogo de R&D Systems 210TA010); IgG de cabra purificada con afinidad por TNF- $\alpha$  biotinilada (n.º de catálogo de R&D Systems BAF210); estreptavidina-fosfatasa alcalina (n.º de catálogo de Jackson ImmunoResearch 016-050-084); tampón sustrato de dietanolamina (n.º de catálogo de Pierce 34064); fosfato de p-nitrofenilo (n.º de catálogo de Sigma N2765).

La tabla 3 muestra los resultados de la inhibición de p38 y la inhibición de la secreción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS a partir de células mononucleares de sangre periférica (“PBMC”) humanas. Se define un compuesto “activo” como compuesto que presenta una CI<sub>50</sub> por debajo de 500 nM.

TABLA 3

Compuesto	CI <sub>50</sub> de inhibición de p38 (nM)	CI <sub>50</sub> de PBMC (nM)
7f-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
7f-2 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
7f-3 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
7f-4 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-7 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-9 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-12 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-13 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-14 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-15 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
7f-17 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
11g-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
11g-10 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
11g-14 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
4f-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
4f-2 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
4f-7 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
4f-8 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
4f-9 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	inactivo
4f-10 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
5f-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
5f-2 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
5f-7 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
5f-8 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba



Compuesto	Cl <sub>50</sub> de inhibición de p38 (nM)	Cl <sub>50</sub> de PBMC (nM)
5f-9 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
5f-10 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
5f-11 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
5f-12 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
2h-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
2h-2 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
2h-10 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
1j-2 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
1j-4 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	no sometido a prueba
2h-1 (no incluido dentro del alcance de la invención)	activo	activo
28t	activo	-
9q-2	activo	-
7t-1	activo	-
6n	activo	-
16p	activo	-

Ensayo en ratones

Modelo de ratón de producción de TNF- $\alpha$  inducida por LPS

5 Se indujo TNF- $\alpha$  en ratones DBA-2J macho (de Jackson Laboratories) mediante inyección en la vena de la cola con lipopolisacárido 2 mg/kg (de Sigma, St. Louis). Noventa minutos después se extrae sangre de los ratones anestesiados con isoflurano mediante punción cardiaca. Entonces se dejó que las muestras de sangre se coagulasen durante dos horas a 4°C y se centrifugaron. Se separó el suero en tubos Eppendorf para el posterior análisis de TNF- $\alpha$ . Se realizó el análisis de TNF- $\alpha$  utilizando un kit de ELISA (Quantikine, MN) y se realizó según las instrucciones que acompañaban al kit.

10 Se preparó el compuesto AR-00112190 (no incluido dentro del alcance de la invención) con un 10% de DMSO más un 90% de 2-hidroxil- $\beta$ -ciclodextrina al 20% (HPCD). El compuesto AR-00112190 es un derivado del compuesto de 14 g (véase la figura 3) en el que A es isobutilo. Entonces se diluyó en serie el compuesto con vehículo (el 10% de DMSO, el 90% de HPCD al 20%) para preparar las concentraciones requeridas para los niveles de dosis inferiores. El compuesto entró en disolución con la adición de DMSO, pero luego salió de la disolución con la adición de HPCD al 20%. Por tanto, se dosificaron los compuestos como suspensiones. Se dosificaron por vía oral siete grupos de ratones DBA-2J macho (siete/grupo) con AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) 30 minutos antes de la inyección de LPS.

El tratamiento con el compuesto AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) también disminuyó significativamente los niveles de TNF- $\alpha$ . AR-00112190 mostró una inhibición similar (42%) observada con la dosis de 100 mg/kg (tabla 4).

25 Los resultados de este estudio demostraron efectos beneficiosos significativos con 10, 30 y 100 mg/kg de AR-00112190 (el 29%, el 44% y el 42%).

TABLA 4

Grupo	Tratamiento	Animal	Nivel de TNF pg/ml	Media	SE	% de inhibición
I	LPS + Vehículo	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR-00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
III	LPS + AR-00112190 30 mg/kg	1	2815	2126	292	44
		2	1826			
		3				
		4	1464			

Grupo	Tratamiento	Animal	Nivel de TNF pg/ml	Media	SE	% de inhibición
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS + AR-00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

### Ejemplos preparativos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los ejemplos siguientes.

5

### Ejemplos

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Se adquirieron los reactivos de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano de Aldrich en frascos con sello de seguridad y se utilizaron tal como se recibieron.

10

En general, se realizaron las reacciones expuestas a continuación a una presión de nitrógeno o argón positiva o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros, y normalmente se ajustaron los matraces de reacción con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. Se secó en horno el material vidrio y/o se secó por calor.

15

Se realizó cromatografía en columna en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que presentaba una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters).

20

Se registraron los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en un instrumento Bruker que funcionaba a 300 MHz o en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN como disoluciones en  $\text{CDCl}_3$  (notificados en ppm), utilizando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Se utilizaron otros disolventes de RMN según fuese necesario. Cuando se notifican multiplicidades de pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se notifican en Hertz (Hz).

25

### Ejemplo 1 (no incluido dentro del alcance de la invención)

30

#### Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (7a)

La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos 7a que presentan la fórmula general II. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7a, en el que R es 4-metoxibencilo y X es azufre.

35

Etapa A: Se disolvieron 1,285 g de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a) y 1,023 g de 4-fluorobencenotiol en 15 ml de THF anhidro bajo nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron lentamente 207 mg de hidruro de sodio (al 95% en aceite). Entonces se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaOH acuoso 0,1 N (para eliminar cualquier tiol sin reaccionar) y entonces se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage eluyendo con un gradiente de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 al 100% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dando 1,90 g del compuesto 2a.

40

Etapa B: Se añadieron aproximadamente 1,90 g del compuesto 2a y 1,88 g de polvo de hierro a 20 ml de ácido acético bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta  $90^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 45 minutos formando el producto intermedio 3a. Se disolvieron aproximadamente 1,90 g del producto intermedio 3a y 1,160 g de NaOH en 20 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante aproximadamente 3,5 horas, y entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agitó a temperatura ambiental durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y entonces se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Entonces se lavó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 4a.

45

50

Etapa C: Sin purificación adicional, se llevaron 1,54 g del compuesto 4a y 896 mg de tetrafluoroborato de amonio a 10 ml de una disolución 1:1 de acetona y agua. Entonces se colocó la mezcla de reacción en un baño de hielo ( $0^\circ\text{C}$ ) a la que se le añadieron 600  $\mu\text{l}$  de HCl concentrado seguido por 514 mg de nitrito de sodio. Entonces se agitó la

mezcla de reacción durante aproximadamente 45 minutos, tiempo tras el que se formó un precipitado del compuesto intermedio 5a. Se recogió el precipitado, se secó al aire y entonces se secó adicionalmente formando una mezcla azeotrópica en etanol y tolueno proporcionando aproximadamente 800 mg del compuesto 5a. Sin purificación adicional, se disolvieron/suspendieron aproximadamente 800 mg del compuesto 5a, 312 mg de acetato de potasio y 190 mg de 18-corona-6 en 5 ml de cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se lavó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando 388 mg del compuesto 6a.

Etapa D: Se disolvieron/suspendieron 173,3 mg del compuesto 6a, 195 mg de carbonato de potasio, 110  $\mu\text{l}$  de cloruro de 4-metoxibencilo y 10,5 mg de yoduro de sodio en 1 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla de reacción hasta  $85^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1,5 horas, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiental. Se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, y se lavó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando aproximadamente 100 mg del compuesto 7a.

### **Ejemplo 2** (no incluido dentro del alcance de la invención)

#### Preparación de 1-alil-5-(4-fluorofenoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (14a)

La figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14a que presenta la fórmula general II.

Etapa. A: En un matraz de fondo redondo, se diluyó 4-fluorofenol (compuesto 8a; 1,3 ml, 2,0 mmol) con 25 ml de THF anhidro y se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo a medida que se añadió lentamente t-butoxido de potasio (12,0 ml, 12,0 mmol). A continuación, se añadió 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a; 2,23 g, 12,5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se diluyó el residuo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica con una disolución de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. Se concentró el filtrado hasta dar un residuo oscuro que se purificó sobre una columna de sílice Biotage 40 M, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexanos 50:50, proporcionando 2,84 g del compuesto 10a como un sólido blanco.

Etapa B: En un matraz de fondo redondo, se diluyó el compuesto 10a (2,6 g, 11 mmol) con 40 ml de EtOH, y luego se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (230 mg, 2 mmol) seguido por la adición de formiato de amonio (3,3 g, 53 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta  $80^\circ\text{C}$  hasta que se eliminó el material de partida 10a tal como se determinó por HPLC. Se filtró la mezcla de reacción a través de un papel de fibra de vidrio y se concentró el filtrado. Se diluyó el residuo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó la fase orgánica con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró proporcionando 1,92 g del compuesto 11a como un sólido blanco.

Etapa C: Se convirtió el compuesto 11 a en el compuesto 13a según el procedimiento descrito en la etapa C del ejemplo 1. Se llevaron el compuesto 11a y tetrafluoroborato de amonio a una disolución 1:1 de acetona y agua. Entonces se colocó la mezcla de reacción en un baño de hielo ( $0^\circ\text{C}$ ) la que se le añadió HCl concentrado seguido por nitrito de sodio, y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado, se secó al aire y entonces se secó adicionalmente formando una mezcla azeotrópica en etanol y tolueno proporcionando el compuesto intermedio 12a. Se disolvieron/suspendieron el compuesto 12a, acetato de potasio y 18-corona-6 en cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se lavó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando el compuesto 13a.

Etapa D: En un matraz de fondo redondo, se diluyó el compuesto 13a con 4 ml de DMF, y luego se añadieron 22 mg de NaH y comenzó el burbujeo. Tras asentarse, se añadieron 0,8 ml de bromuro de alilo, y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y entonces se concentró. Se diluyó el residuo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se concentró hasta dar una película y se secó. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage que presentaba una columna de sílice 12 M, eluyendo con EtOAc al 4%: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionando el compuesto 14a.

### **Ejemplo 3** (no incluido dentro del alcance de la invención)

#### Preparación de 3[5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-propano-1,2-diol (15a)

La figura 3 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 15a que presenta la fórmula general II. En un matraz de fondo redondo, se diluyeron 79 mg (0,3 mmol) del compuesto 14a, preparado según el ejemplo 2, con 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se añadió N-óxido de trimetilamina (27 mg, 0,35 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras disolverse todos los sólidos, se añadió  $\text{OSO}_4$  (11 mg, 0,04 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y entonces se concentró hasta dar una película. Se purificó la película sobre una columna de sílice Biotage 12 M eluyendo con EtOAc proporcionando 82 mg del compuesto 15a.

**Ejemplo 4** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de [5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-acetaldehído (16a)

5 La figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16a. Se combinó una disolución 0,3 M de NaIO<sub>4</sub> (2 ml) con 1 g de gel de sílice dando una suspensión. Se diluyó la suspensión con 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 82 mg (0,3 mmol) del compuesto 15a, preparado según el ejemplo 3, a la suspensión con 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agitó la suspensión durante 2 horas. Tras 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se lavó la almohadilla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentró el filtrado proporcionando 35 mg del compuesto 16a como una película marrón.

10

**Ejemplo 5** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-(4-fluorofeniloxi)-1-oxazol-5-ilmetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (17a)

15 La figura 5 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17a que presenta la fórmula general II. En un matraz de fondo redondo, se combinó el compuesto 16a (32 mg, 0,11 mmol), preparado según el ejemplo 4, con MeOH (2 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg, 0,2 mmol), y entonces se añadió tosilmethylisocianida (25 mg, 0,13 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con agua y HCl 1 N, se separó y se concentró. Se purificó el residuo resultante sobre una columna de sílice, eluyendo con EtOAc al 80%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto 17a.

20

**Ejemplo 6** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 1-alil-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (18a)

25

La figura 6 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 18a que presenta la fórmula general II. En un matraz de fondo redondo con una entrada para nitrógeno, se diluyó el compuesto 6a, preparado según el ejemplo 1, con 4 ml de DMF y entonces se añadieron 22 mg de NaH y comenzó el burbujeo. Tras asentarse, se añadió bromuro de alilo (0,8 ml) y se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y entonces se concentró. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y entonces se secó hasta dar una película naranja. Se purificó la película sobre una columna Biotage que presentaba una columna de sílice 12 M y eluyendo con EtOAc al 4%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 18a.

30

**Ejemplo 7** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 4-azaindazoles 1-N-sustituídos (7b)

La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7b que presenta la fórmula general III.

40

Etapa A: En un matraz de fondo redondo, se diluyó 4-fluorobencenotiol con THF anhidro. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C con un baño de hielo, y entonces se añadió lentamente terc-butóxido de potasio 1,0 M en THF a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos, y entonces se añadió 5-cloro-3-metil-2-nitropiridina (compuesto 1b) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con disolución de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró el filtrado hasta dar un aceite amarillo. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage 40 M eluyendo con hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50 proporcionando el compuesto 3b.

45

Etapa B: Se redujo el compuesto 3b con polvo de hierro y ácido acético tal como se describe en el ejemplo 1, etapa B proporcionando el compuesto 4b.

50

Etapa C: Entonces se trató el compuesto 4b con tetrafluoroborato de amonio seguido por HCl concentrado y nitrito de sodio tal como se describe en el ejemplo 1, etapa C proporcionando el producto intermedio 5b. Sin purificación adicional, se combinó el compuesto 5b con acetato de potasio y 18-corona-6 tal como se describe en el ejemplo 1, etapa C proporcionando el compuesto 6b.

55

Etapa D: Se prepararon cada uno de los compuestos 7b-1, 7b-2, y 7b-3 a partir del compuesto 6b tal como se muestra en la figura 7. Para preparar el compuesto 7b-1, se trató el compuesto 6b con NaH y bromuro de alilo tal como se describe en el ejemplo 6.

60

**Ejemplo 8** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 3-[5-(4-fluorofenilsulfanil)-pirazolo[4,3,-b]piridin-1-il]-propilamina (8b)

65

La figura 8 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8b que presenta la fórmula general III.

En un matraz de fondo redondo, se diluyó el compuesto 7b-3, preparado según el ejemplo 7, con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción hasta que se eliminó el material de partida tal como se determinó por CCF, y entonces se concentró, y se diluyó el residuo resultante con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con  $\text{NaOH}$  1 N y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante sobre una columna de sílice Biotage12M, eluyendo con  $\text{MeOH}$  al 10%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $\text{NH}_4\text{OH}$ , proporcionando el compuesto 8b.

**Ejemplo 9** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 6-(4-fluorofenilsulfanil)-3-(4-metoxibencil)-1H)indazol (10c)

La figura 9 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10c que presenta la fórmula general IV.

Etapa A: En un matraz de fondo redondo, se disolvió 6-nitroindol (compuesto 1c; 15,5 g, 95 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml). Se añadió  $\text{NaOH}$  (3,8 g, 95 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Entonces, se añadieron 266 ml de  $\text{NaOH}$  2 N a la mezcla de reacción, seguido por la adición de cristales de yodo (dos porciones de 54,4 g para una adición total de 214 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con ácido cítrico al 10% y se diluyó con  $\text{EtOAc}$ . Se lavó la fase orgánica con  $\text{NaHSO}_3$  al 10%,  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró proporcionando 27,5 mg del compuesto 2c como un sólido naranja.

Etapa B: Se disolvió el compuesto 2c (5,18 g) en 50 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron 18,8 ml de una disolución 1,0 M de terc-butóxido de potasio en THF. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 minutos, tiempo tras el que se añadieron 3,20 ml de clorotrimetilsilano. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{EtOAc}$  y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage proporcionando 3,85 g del compuesto 3c como un sólido amarillo.

Etapa C: Se disolvieron/suspendieron el compuesto 3c (3,85 g), 766 g de ácido trans-2-fenilvinilborónico, 531 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y 14,20 ml de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2,0 M en 50 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se secó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage proporcionando el compuesto 4c.

Etapa D: Se disolvieron/suspendieron el compuesto 4c (573 mg) y 103 mg de  $\text{Pd}$  al 10%/C en 10 ml de una disolución 3:1 de  $\text{EtOH}$ /THF bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron 500  $\mu\text{l}$  de hidrazina, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se lavó la Celite con  $\text{EtOH}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo resultante entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se lavó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 5c.

Etapa E: Se disolvió el compuesto 5c (2,51 g) en una disolución de 30 ml de ácido acético y 6 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se le añadieron 3,2 ml de  $\text{HCl}$  concentrado. Entonces se enfrió la reacción hasta  $0^\circ\text{C}$ , y se añadieron 535 mg de nitrito de sodio. Entonces se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, tiempo tras el que se añadieron una disolución acuosa de 4,0 ml de 1,23 mg de yoduro de sodio y 885 mg de yodo a la mezcla de reacción. Tras aproximadamente 4 h, se extinguió la mezcla de reacción con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (adición lenta) y entonces se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Se secó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage proporcionando 1,90 g del compuesto 6c.

Etapa F: Se disolvieron el compuesto 6c (1,90 g) y 509 mg de N-óxido de trimetilamina dihidratado en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se le añadieron 51 mg de tetróxido de osmio. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió peryodato de sodio (1,71 g) disuelto en aproximadamente 30 ml de agua, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre  $\text{EtOAc}$  y agua. Se lavó la fase de  $\text{EtOAc}$  con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando 889 mg del compuesto 7c.

Etapa G: Se añadió el compuesto 7c (460 mg) a 10 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se enfrió la mezcla hasta  $-78^\circ\text{C}$  y entonces se añadieron 2,80 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en THF (0,5 M). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua y se repartió entre  $\text{EtOAc}$  y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando 320 mg de un producto intermedio. Se disolvió el producto intermedio (151 mg) en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 60  $\mu\text{l}$  de trietilsilano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se secó la fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de

hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1 al 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando 76,6 mg del compuesto 8c.

Etapa H: Se añadieron el compuesto 8c (151 mg), 80 µl de 4-fluorofeniltiol, 12,0 mg de polvo de cobre y 300 µl de NaOH acuoso 5,0 M a 1 ml de DMF anhidra en un tubo sellado y entonces se calentó hasta 90°C durante 16 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH acuoso 1,0 M. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NaOH acuoso 1,0 M, NH<sub>4</sub>OH acuoso 3,0 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre una columna Biotage proporcionando 76,6 mg del compuesto 9c.

Etapa I: Se disolvieron el compuesto 9c (76,6 mg) y 100 µl de etilendiamina en 1,6 ml de disolución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 12 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con ácido cítrico acuoso al 10% y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:1 al 10% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando 25 mg del compuesto 10c.

**Ejemplo 10** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de [6-(4-fluorofenilsulfanil)-1H-indazol-3-il]metanol (14c)

La figura 10 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c que presenta la fórmula general IV.

Etapa A: Se disolvió el compuesto 7c (520 mg), preparado según el ejemplo 9, en 5 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron 98,3 mg de borohidruro de sodio. Tras aproximadamente 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción a vacío y entonces se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se secó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage proporcionando el compuesto 12c.

Etapa B: Se añadieron el compuesto 12c (151 mg), metanol, 100 µl de 4-fluorofeniltiol, 6,0 mg de polvo de cobre y 250 µl de NaOH acuoso 5,0 M a 1 ml de DMF anhidra en un tubo sellado y entonces se calentó hasta 90°C durante aproximadamente 30 horas, tras las que se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH acuoso 1,0 M. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NaOH acuoso 1,0 M, NH<sub>4</sub>OH acuoso 3,0 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 5:1, dando 67,9 mg de compuesto 13c.

Etapa C: Se disolvieron el compuesto 13c (67,9 mg) y 100 µl de etilendiamina en 1,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 M) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 12 horas, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con ácido cítrico acuoso al 10% y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando 18 mg del compuesto 14c.

**Ejemplo 11** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-3-metoximetil-1H-indazol (17c)

La figura 11 muestra el esquema de reacción para la preparación del compuesto 17c que presenta la fórmula general IV.

Etapa A: Se disolvió el compuesto 12c (186 mg), preparado según el ejemplo 10, etapa A, en 5 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron 36,8 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite), se agitó la reacción durante aproximadamente 15 minutos y entonces se añadieron 60 µl de yoduro de metilo a la mezcla de reacción. Tras aproximadamente 1 hora, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 100:1 dando 76,1 mg del compuesto 15c.

Etapa B: Se hizo reaccionar el compuesto 15c con 4-fluorotifenol, polvo de cobre y NaOH acuoso en DMF de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 10 proporcionando un rendimiento del 22% del compuesto 16c.

Etapa C: Se hizo reaccionar el compuesto 16c con fluoruro de tetrabutilamonio y etilendiamina en THF de la misma manera que en la etapa C del ejemplo 10 dando un rendimiento del 53% del compuesto 17c.

**Ejemplo 12** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-3-metil-1H-indazol (18c-2)

5 La figura 12 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 18c que presenta la fórmula general IV. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 18c-2, en el que Ar es 4-fluorofenilo.

10 Etapa A: Se disolvieron/suspendieron 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona (compuesto 19c; 1,42 g) y 1,40 g de carbonato de potasio en 30 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se le añadieron 1,20 ml de bromuro de bencilo. Tras aproximadamente 90 minutos, se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante aproximadamente 45 minutos, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, y se repartió el residuo entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 20c.

15 Etapa B: Se añadió el compuesto 20c (1,87 g) a 20 ml de etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se le añadieron 250 µl de hidrazina anhidra. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se calentó hasta 160°C durante aproximadamente 7 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua. Se recogió la sal precipitada y se secó al aire y entonces se secó adicionalmente mediante eliminación azeotrópica de agua con etanol y tolueno. Se diluyó la sal precipitada con acetonitrilo anhidro, y entonces se añadieron 500 mg de dimetilaminopiridina y 311 mg de dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido de BOC). Tras disolverse todos los sólidos, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage proporcionando 7,10 mg del compuesto 21c.

20 Etapa C: Se disolvieron/suspendieron el compuesto 21 c (710 mg), 662 mg de formiato de amonio y 223 mg de catalizador de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>/C) en 20 ml de etanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la reacción hasta 85°C durante aproximadamente 30 minutos y entonces se filtró a través de Celite. Se lavó la Celite con EtOH y se combinaron los filtrados combinados a vacío. Se repartió el residuo resultante entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto 22c.

25 Etapa D: Se disolvieron/suspendieron el compuesto 22c (103 mg), 174 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 75 mg de acetato de cobre (II) y 300 µl de trietilamina en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, y se añadieron tamices moleculares 4A a esta disolución. Se expuso la reacción a aire durante aproximadamente 5 horas, y entonces se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando 85 mg del compuesto 23c.

30 Etapa E: Se disolvió el compuesto 23c (85 mg) en 2 ml de una disolución 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, tiempo tras el que se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 18c-2.

35 Para preparar otros compuestos que presentan la estructura genérica 18c, se hace reaccionar el compuesto 22c con borato de fenilo o un borato de fenilo apropiadamente sustituido tal como se describe en la etapa D, y entonces se trata tal como se describe en la etapa E.

**Ejemplo 13** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 3-etil-6-(4-fluorofenilsulfanil)-1H-indazol (26c)

50 La figura 13 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26c que presenta la fórmula general IV.

55 Etapa A: Se disolvió 4-fluorotiofenol (compuesto 24c; 900 µl) en 40 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadieron 8,40 ml de terc-butóxido de potasio en THF (1,0 M) seguido por la adición de 10 ml de DMF anhidra. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 10 minutos, tiempo tras el que se añadieron 1,43 g de 2,4-difluoropropiofenona y se dejó que la mezcla reaccionara durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre Et<sub>2</sub>O y agua. Se lavó la fase de Et<sub>2</sub>O con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 25c.

60 Etapa B: Se suspendieron/disolvieron el compuesto 25c (2,34 g) y 260 µl de hidrazina anhidra en etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 70°C durante aproximadamente una hora y entonces se calentó hasta aproximadamente 160°C durante aproximadamente 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con aproximadamente 100 ml de agua, y entonces se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna

Biotage dando 770 mg del compuesto 26c.

**Ejemplo 14** (no incluido dentro del alcance de la invención)

5 Preparación de 5-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol-3-il-amina (34c)

La figura 14 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 34c que presenta la fórmula general VI.

10 Etapa A: En un matraz de fondo redondo, se añadieron 50 ml de MeOH y 200 ml de tolueno a ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (compuesto 27c; 10,0 g, 54,0 mmol). Se añadieron aproximadamente 41 ml de trimetilsilildiazometano (2,0 M) lentamente con agitación. Tras pararse el burbujeo, se extinguió la reacción con 1 ml de ácido acético. Se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el compuesto 28c.

15 Etapa B: En un matraz de fondo redondo, se diluyó 4-fluorofenol (4,0 g, 35 mmol) con 100 ml de THF anhidro. Se enfrió la reacción hasta 0°C con un baño de hielo, y entonces se añadió lentamente terc-butóxido de potasio 1,0 M en THF (35 ml, 35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, y entonces se añadió el compuesto 28c (7,4 g, 37 mmol) en 50 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con NaOH 1 N y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta dar un aceite. Se purificó el aceite sobre una columna Biotage 40 M eluyendo con hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50 proporcionando el compuesto 29c como un aceite.

20 Etapa C: En un matraz de fondo redondo, se añadió el compuesto 29c (40 g, 13 mmol) a 60 ml de MeOH seguido por la adición de NaOH 6 N (4,3 ml, 26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se concentró, y se diluyó el residuo resultante con 50 ml agua. Se añadieron aproximadamente 5 ml de HCl 2 N (pH = 2,0), y precipitó un sólido de la disolución. Se disolvió el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y entonces se concentró en tolueno proporcionando el compuesto 30c como un sólido blanco.

30 Etapa D: En un matraz de fondo redondo, se disolvió el compuesto 30c en 40 ml de cloruro de tionilo y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y entonces se concentró hasta dar un sólido amarillento. Se disolvió el sólido en 20 ml de acetona y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y entonces se añadieron muy lentamente 10 ml de NH<sub>4</sub>OH. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y entonces se concentró. Se extrajo el residuo resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró proporcionando el compuesto 31c.

40 Etapa E: En un matraz de fondo redondo, se disolvió el compuesto 31c (3,4 g, 12,3 mmol) en 100 ml de dicloroetano, y entonces se añadió cloruro de oxalilo (5,4 ml, 62 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 55°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se agitó el aceite resultante en agua (50 ml) y entonces se enfrió hasta aproximadamente 0°C en un baño de hielo a medida que se añadió lentamente NH<sub>4</sub>OH para extinguir el cloruro de oxalilo en exceso. Se extrajo la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto 32c como un aceite oscuro.

45 Etapa F: En un matraz de fondo redondo, se diluyó el compuesto 32c (2,21 g, 8,5 mmol) con 100 ml de EtOH y entonces se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (300 mg), seguido por la adición de formiato de amonio (2,7 g, 43 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas, se filtró a través de papel de fibra de vidrio para eliminar el Pd y se lavó el papel con EtOH. Se concentró el filtrado, y se llevó el residuo resultante a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto 33c como un sólido amarillo.

50 Etapa G: Se colocó el compuesto 33c (280 mg, 1,3 mmol) en un matraz de fondo redondo en un baño de agua helada, y se añadieron 5 ml de HOAc y 2,5 ml de H<sub>2</sub>O. Se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C, se añadió HCl (0,35 ml, 6 mmol) y tras 5 minutos se añadió NaNO<sub>2</sub> (93 mg, 1,3 mmol). Tras aproximadamente 1 hora, se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (554 mg, 2,5 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró, y se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se filtró, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta dar una película. La película era material triturado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se recogieron los sólidos. Entonces se calentaron los sólidos en 1-butanol (120°C) en un tubo de presión durante 12 horas para inducir la ciclación, y entonces se enfrió la reacción y se recogió el sólido mediante filtración proporcionando el compuesto 34c.

60 **Ejemplo 15** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de N-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-acetamida (38c-1)

65 La figura 15 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 38c que presentan la fórmula general VI. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 38c-1, en el que X es oxígeno.



5 Etapa A: Se disolvieron/suspendieron 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (compuesto 35c-1; 1,40 g), 2,86 g de ácido 4-fluorofenilborónico, 1,86 g de acetato de cobre (II) y 7,20 ml de trietilamina en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, y se añadieron tamices moleculares 4A a esta mezcla de reacción. Se expuso la mezcla de reacción a aire a través de un tubo de secado y se agitó a temperatura ambiental durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el filtrado con NaHSO<sub>4</sub> acuoso al 10%, NaOH acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío dando 530 mg del compuesto 36c-1.

10 Etapa B: Se disolvieron el compuesto 36c-1 (208 mg) y 150 µl de hidrazina anhidra en 5 ml de butanol. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiental, se concentró a vacío y se trituró con etil éter. Se recogió el sólido rosa resultante, compuesto 37c-1, a través de filtración, se lavó con etil éter y entonces se secó al aire.

15 Etapa C: Se suspendieron/disolvieron el compuesto 37c-1 (97 mg) y 40 µl de anhídrido acético en dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante aproximadamente 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se recogió el precipitado blanco, compuesto 38c-1, mediante filtración por succión y entonces se secó al aire.

20 **Ejemplo 16** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 2-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-isoindol-1,3-diona (39c)

La figura 16 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39c que presenta la fórmula general VI.

25 Etapa A: Se disolvió el compuesto 37c-1, preparado según el ejemplo 15, en 1 ml de borano en THF (1,0 M) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición lenta de metanol (3 ml). Se concentró la mezcla de reacción a vacío, y se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3:1 proporcionando el compuesto 37c-1.

30 Etapa B: Se suspendieron/disolvieron el compuesto 37c-1 (660 mg) y 654 mg de N-carboetoxiftalimida en 15 ml de dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante aproximadamente 13 horas. Tras aproximadamente 20 minutos, se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante aproximadamente 5,5 horas, después las que se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el precipitado blanco, compuesto 39c, con dicloroetano y entonces se secó al aire.

35 **Ejemplo 17** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol (40c)

40 La figura 17 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 40c que presenta la fórmula general VI. Se suspendió el compuesto 39c (25 mg), preparado según el ejemplo 16, en 1 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta disolución se le añadió 1,0 ml de una disolución 1,0 M de BH<sub>3</sub> en THF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y entonces se calentó a reflujo durante 2 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron con cuidado 45 2,0 ml de metanol. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage dando 5 mg del compuesto 40c.

50 **Ejemplo 18** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-H-indazol (4d)

La figura 18 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4d que presenta la fórmula general VII.

55 Etapa A: Se trató una mezcla de 6-yodo-1H-indazol (compuesto 1d) en CH<sub>3</sub>CN (11 ml) con trietilamina y dimetilaminopiridina. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido de BOC) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre H<sub>2</sub>O y éter. Se ajustó el pH a 2 con HCl 1 N y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 2d como un aceite.

60 Etapa B: Se trató una mezcla de compuesto 2d en DMF (25 ml) con KOH 5 N, polvo de Cu y ArSH. En este ejemplo, ArSH era 4-fluorotiofenol. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 48 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage, eluyendo con el 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego Et<sub>2</sub>O al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 4d.

**Ejemplo 19** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-isopropil-1H-indazol (5d-1)

5 La figura 19 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 5d que presenta la fórmula general VII. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5d-1, en el que R es isopropilo.

10 Se trató una disolución del compuesto 4d, preparado según el ejemplo 18, en THF (1 ml) con KOH en polvo seguido por la adición de 18-corona-6 y RI. En este ejemplo, RI era yoduro de isopropilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró, se concentró el filtrado a vacío y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se filtró a través de papel 1PS y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage, eluyendo con hexano/Et<sub>2</sub>O 4:1 proporcionando el compuesto 5d-1 como un aceite amarillo.

**Ejemplo 20** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (8d-1)

20 La figura 20 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 8d. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 8d-1, en el que Ar<sup>1</sup> es 4-metoxifenilo.

25 Etapa A: Se enfrió una suspensión de 5-aminoindazol (compuesto 6d) en HCl 6 M (150 ml) hasta 0°C y se trató gota a gota con una disolución de NaNO<sub>2</sub> en agua (15 ml). Tras agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió la mezcla de reacción a una disolución fría de KI en agua (105 ml). Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extinguió la mezcla con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se filtró la mezcla bifásica y se lavaron los sólidos insolubles con agua y se secaron a vacío durante la noche. Se separó la fase orgánica y se lavó adicionalmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, se filtró a través de papel 1PS, se evaporó a vacío hasta dar un residuo rosa.

35 Etapa B: Se trató una disolución del compuesto 1d en DMF con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, seguido por la adición de un haluro de bencilo sustituido o no sustituido a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, el haluro de bencilo era cloruro de bencilo. Se calentó la mezcla a 100°C durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se trató la mezcla con 0,2 equivalentes de NaI (123 mg) y se continuó calentando durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y HCl 1 N. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se concentró produciendo un aceite. Se purificó el aceite sobre una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de hexano/Et<sub>2</sub>O 3:1 a hexano/Et<sub>2</sub>O 3:2, proporcionando el compuesto 8d-1.

**Ejemplo 21** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-(4-fluorobencenosulfonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (10d-1)

45 La figura 21 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 10d que presentan la fórmula general IX. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10d-1, en el que Ar<sup>1</sup> es 4-metoxifenilo y Ar<sup>2</sup> es 4-fluorofenilo.

50 Etapa A: Se calentó una mezcla de compuesto 8d, KOH 5 N, polvo de cobre y Ar<sub>2</sub>SH en una disolución de agua y DMF a reflujo durante aproximadamente 18 horas. En este ejemplo, Ar<sub>2</sub>SH era 4-fluorotiofenol. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con hexano/Et<sub>2</sub>O 4:1 proporcionando el compuesto 9d.

55 Etapa B: Se trató una disolución del compuesto 9d en acetona (0,2 ml) que contenía MgSO<sub>4</sub> con una disolución de NaIO<sub>4</sub> y KMnO<sub>4</sub> en agua (0,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se trató la mezcla de reacción con bisulfito de sodio acuoso, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1PS y se concentró a vacío proporcionando 2,1 mg del compuesto 10d como un aceite amarillo.

**Ejemplo 22** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-(4-fluorobencenosulfonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (11d-1)

65 La figura 22 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 11d-1 que presenta la fórmula general VIII. Se trató una disolución del compuesto 9d-1, preparado según el ejemplo 21, en agua/acetonitrilo 1:1 con NaIO<sub>4</sub> y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción,

y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió el residuo resultante entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica, se filtró a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1, 2:1 y 1:1 proporcionando el compuesto 11 d-1.

5 **Ejemplo 23** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 1-bencenosulfonil-5-(4-fluorofenilsulfanil)-1H-indazol (13d)

10 La figura 23 muestra el esquema de reacción para la preparación del compuesto 13d que presenta la fórmula general VII.

15 Etapa A: Se trató una disolución de 5-yodoindazol (compuesto 1d) en piridina con cloruro de bencenosulfonilo a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se llevó el residuo a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y HCl 1 N. Se separó la fase orgánica, se filtró a través de papel de filtro 1PS y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante sobre una columna Biotage eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  5:1 proporcionando el compuesto 12d.

20 Etapa B: Se calentó una mezcla de compuesto 12d, KOH 5 N, polvo de cobre y 4-fluorotifenol en una disolución de agua y DMF a reflujo durante aproximadamente 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se filtró la fase orgánica a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1 proporcionando el compuesto 13d.

25 **Ejemplo 24** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 3-cloro-6-fenoxibenzo[d]isoxazol (8e-1)

30 La figura 24 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 8e que presentan la fórmula general V. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 8e-1, en el que  $\text{Ar}^2$  es fenilo.

35 Etapa A: Se trató lentamente una disolución de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (compuesto 1e) en MeOH con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado y entonces se calentó a reflujo durante 12 días. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta dar un aceite amarillo, y se llevó el aceite a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando 12,7 g del compuesto 2e como un aceite ámbar.

40 Etapa B: Se calentó una disolución del compuesto 2e,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y cloruro de bencilo en DMF (200 ml) a  $95^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío hasta proporcionar un aceite amarillo. Se purificó el aceite sobre una columna Biotage, eluyendo con hexano/ $\text{EtOAc}$  7:2 proporcionando 19,4 g del compuesto 3e como un aceite transparente.

45 Etapa C: Se trató una disolución del compuesto 3e en DMSO (2 ml) con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , seguido por la adición de  $\text{Ar}_2\text{OH}$  a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo,  $\text{Ar}_2\text{OH}$  era fenol. Se calentó la mezcla a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente agua (1 ml), y se extrajo el producto con  $\text{EtOAc}$ . Se separó la fase acuosa y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío hasta dar un aceite oscuro. Se purificó el aceite sobre una columna Biotage, eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  6:1, proporcionando el compuesto 4e-1 como un aceite transparente.

50 Etapa D: Se purgó una disolución 1,0 M del compuesto 4e-1 en MeOH (30 ml) con nitrógeno y se trató con  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20%/C (al 15% en peso = 297 mg). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno adicional y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo hidrógeno. Se separó mediante filtración el catalizador y se lavó con MeOH. Se evaporó el filtrado a vacío hasta dar un aceite transparente, que se purificó sobre una columna Biotage, eluyendo con  $\text{Et}_2\text{O}$  al 5%/hexano, proporcionando el compuesto 5e-1 como un aceite transparente.

55 Etapa E: Se añadió NaOH 3 M (9 ml) a una disolución de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  en agua (14 ml), seguido por la adición de una disolución de compuesto 5e-1 en dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla turbia a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla transparente resultante en un baño de hielo, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de papel 1PS y se evaporaron a vacío proporcionando 235 mg de un sólido beis. Se trituró este sólido en hexano/ $\text{EtOAc}$  4:1 y se recogió el sólido blanco resultante, el compuesto 6e-1, mediante filtración.

60 Etapa F: Se añadió una disolución de carbonildiimidazol en THF a una disolución sometida a reflujo del compuesto 6e-1 en THF, y se continuó sometiendo a reflujo durante 18 horas. Entonces se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se filtró la fase orgánica a través de papel 1PS y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto 7e-1 como una espuma o sólido amarillo pálido.

Etapa G: Se trató una suspensión del compuesto 7e-1 en  $\text{POCl}_3$  con trietilamina a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a  $110^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en un vaso de precipitados que contenía agua helada. Se extrajo el producto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró a través de papel 1PS y se evaporó a vacío proporcionando 10 mg del compuesto 8e-1 como un aceite ámbar.

**Ejemplo 25** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 3,6-difenoxi-benzo[d]isoxazol (9e-1)

La figura 25 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 9e que presentan la fórmula general V. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 9e-1, en el que  $\text{Ar}^1$  es fenilo y  $\text{Ar}^2$  es fenilo. Se añadió una disolución del compuesto 8e-1, preparado según el ejemplo 24, en DMF (1 ml) a una mezcla de NaH y fenol (1 ml) en DMF. Se calentó la mezcla de reacción a  $110^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre HCl 1 N y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la fase orgánica y se filtró a través de papel 1PS. El evaporado del disolvente produjo un aceite marrón, que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1 proporcionando el compuesto 9e-1 como un aceite transparente que se solidificó en agujas blancas largas.

**Ejemplo 26** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (4-metoxi-fenil)-(6-fenoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-amina (10e-1)

La figura 26 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 10e que presentan la fórmula general V. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10e-1, en el que  $\text{Ar}^1$  es 4-metoxifenilo y  $\text{Ar}^2$  es fenilo. Se enfrió una disolución de  $\text{Ar}^1\text{NH}_2$  en THF hasta  $-78^\circ\text{C}$  y se trató con n-butil-litio bajo una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo,  $\text{Ar}^1\text{NH}_2$  era anilina. Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, se añadió una disolución del compuesto 8e-1, preparado según el ejemplo 25, en THF bajo nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N y agua, se filtró a través de papel 1PS, se concentró a vacío y se purificó en un cartucho SepPak eluyendo con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:1 proporcionando el compuesto 10e-1 como un aceite amarillo.

**Ejemplo 27** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-1)

La figura 27 muestra el esquema de reacción sintético para la síntesis de compuestos 7f que presentan la fórmula general XII. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-1, en el que  $\text{R}^1$  es isobutilo,  $\text{R}^2$  es H y Ar es 2,4-difluorofenilo.

Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de  $\text{AcOH}/250$  ml de agua) y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron secuencialmente 4-bromo-2-metilnilina (compuesto 1f, 18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (al 36% p/p, 12 N, 500 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , y entonces se añadió  $\text{NaNO}_2$  (7,59 g, 110 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$  y se calentó hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno y se secó a alto vacío. Se suspendió el sólido en 500 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 30 g de 5-bromo-1H-indazol (2f) como un sólido tostado. Se utilizó el material bruto sin purificación adicional.

Etapa B: Se disolvió el compuesto bruto 2f (100 mmol) en 250 ml de DMF. Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). Se calentó la mezcla hasta  $120^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secaron los extractos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida proporcionando aproximadamente 30 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (éter/hexanos de 1:9 a 1:4) proporcionando 12,87 g del compuesto 3f-1 como un aceite rojo oscuro, produciendo el 50,8% para las etapas A y B. EM ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f-1 (121,0 mg, 0,478 mmol) en 2 ml de éter y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). Se agitó la reacción una hora adicional a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió 2,6-difluorobenzaldehído (58  $\mu\text{l}$ , 0,526 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ , se retiró el baño frío y se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 10 ml de agua. Se separaron las fases y se

extrajo la fase acuosa varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando el compuesto 4f-1 como un sólido cristalino amarillo pálido (104,5 mg, rendimiento del 69,1%). EM ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 2H, solapado con -OH), 0,92 (m, 6H).

Etapa D: Se agitaron el compuesto 4f-1 (316,3 mg, 1,00 mmol), triacetoxiperyodiano (445,3 mg, 1,05 mmol) y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con 10 ml de disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 proporcionando 237,6 mg del compuesto 5f-1 como un aceite marrón claro viscoso (rendimiento del 75,6%). EM ESI (+) m/z 315 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Etapa E: Se agitó una mezcla de compuesto 5f-1 (96,7 mg, 0,308 mmol), hidroxilamina-HCl (compuesto 6f-1; 213,8 mg, 3,076 mmol) y 5 ml de piridina a temperatura ambiente durante 65 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Se disolvió el residuo en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se transfirió un sólido blanco precipitado y la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con HCl 1 N. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 proporcionando 66,5 mg del compuesto 7f-1 como un sólido espumoso amarillo pálido (rendimiento del 65,5%), que era una mezcla 1:4 de isómeros. EM ESI (+) m/z 330 (M+1) detectado.

**Ejemplo 28** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-etil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-3)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-3 que presenta la fórmula general XII tal como se muestra en la figura 27, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo, R<sup>2</sup> es etilo y Ar es 2,4-difluorofenilo. Se preparó el compuesto 5f en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo según las etapas A-D del ejemplo 27. Se agitó una mezcla de un compuesto 5f (43,3 mg, 0,138 mmol), sal de O-etil-hidroxilamina-HCl (53,8 mg, 0,551 mmol) y 2 ml de piridina seca a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 90 horas a temperatura ambiente. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Al residuo se le añadieron 2 ml de agua y 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 21,2 mg del compuesto 7f-3 como un aceite (rendimiento del 43,1%), que era una mezcla 1:9 de isómeros.

**Ejemplo 29** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de éster terc-butílico del ácido {2-[(2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metilenoamino]oxi-etil}-carbámico (7f-5)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-5 que presenta la fórmula general XII tal como se muestra en la figura 27, en la que R<sup>1</sup> es isobutilo, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc y Ar es 2,4-difluorofenilo. Se preparó el compuesto 5f, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo según las etapas A-D del ejemplo 27. Se agitó una mezcla de compuesto 5f (50 mg, 0,159 mmol), éster terc-butílico del ácido (2-aminooxietil)-carbámico preparado tal como se describe en el ejemplo 30 (112 mg, 0,636 mmol), piridina (1,5 ml) y una gota de HCl 6 N-MeOH (mezcla 1:1 de HCl concentrado y MeOH en volumen) a temperatura ambiente durante 64 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 produciendo un rendimiento del 63,9% del compuesto 7f-5.

**Ejemplo 30** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-carbámico

La figura 28 muestra el esquema de reacción para la síntesis de éster terc-butílico del ácido (2-aminooxietil)-carbámico.

Etapa A: Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (2,77 g, 12,39 mmol), N-hidroxifitalimida (2,02 g, 12,39 mmol), TEA (5,18 ml, 37,16 mmol) y 25 ml de DMF a temperatura ambiente durante 64 horas. Se diluyó la mezcla con 100 ml de agua. Precipitó un sólido blanco y se recogió mediante filtración. Se disolvió el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó la disolución con HCl 1 N (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la disolución sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 0,842 g de un sólido blanco (rendimiento del 22%).

Etapa B: Se disolvió éster terc-butílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico (0,842 g, 2,749 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió metilhidrazina (150 µl, 2,776 mmol) a temperatura ambiente. Tan pronto como se añadió metilhidrazina, se formó un precipitado blanco. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando 0,496 g de un aceite viscoso (rendimiento del 102%). Se utilizó el material bruto sin purificación adicional.

**Ejemplo 31** (no incluido dentro del alcance de la invención)

10 Preparación de oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-2)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-2 que presenta la fórmula general XII tal como se muestra en la figura 27, en la que R<sup>1</sup> es isobutilo, R<sup>2</sup> es H y Ar es 4-fluorofenilo.

15 Etapas A y B: Se preparó el compuesto 3f tal como se describe en las etapas A y B del ejemplo 27.

Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f-2 (616,3 mg, 2,436 mmol) en 20 ml de éter y se enfrió hasta -78°C. A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 2,94 ml) gota a gota. Tras la adición de t-BuLi, se agitó la mezcla durante 30 minutos a -78°C. Se añadió gota a gota 4-fluorobenzaldehído (290 µl, 2,678 mmol) a -78°C. Se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron los extractos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron proporcionando 750 mg de compuesto 4f-2 como un sólido tostado. Se purificó el sólido mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 554 mg del compuesto 4f-2 como un sólido marrón claro (rendimiento del 76,3%).

25 Etapa D: Se disolvió el compuesto 4f-2 (100,6 mg, 0,337 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió "periyodinano de Dess-Martin" (triacetoxiperiyodinano; 150,2 mg, 0,354 mmol) a la disolución. La mezcla se volvió turbia tras 25 minutos a temperatura ambiente. Se agitó la reacción 30 minutos adicionales a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. Se diluyó la mezcla con 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se formó un sólido insoluble amarillo entre las fases orgánicas e inorgánicas y se retiró. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando el compuesto 5f-2 como un aceite con un rendimiento del 85,4%.

35 Etapa E: Se agitó una mezcla de compuesto 5f-2 (41,6 mg, 0,140 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (20,0 mg, 0,281 mmol) en 1 ml de piridina durante la noche a temperatura ambiente. Tras un día, un perfil de HPLC mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se añadieron 5 equivalentes adicionales de NH<sub>2</sub>OH-HCl y se agitó la reacción durante 72 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2, proporcionando 31,4 mg del compuesto 7f-2 (rendimiento del 71,8%) como una mezcla 1:2 de isómeros. EM ESI (+) m/z 312 (M+1) detectado.

40 **Ejemplo 32** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-etil-oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-4)

45 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-4 que presenta la fórmula general XII tal como se muestra en la figura 27, en la que R<sup>1</sup> es isobutilo, R<sup>2</sup> es etilo y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-D: Se preparó el compuesto 5f-2 tal como se describe en las etapas A-D del ejemplo 31.

50 Etapa E: Se agitó una mezcla del compuesto 5f-2 (51,2 mg, 0,173 mmol), O-etil-hidroxilamina-HCl (67,4 mg, 0,691 mmol) y 2 ml de piridina seca a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 90 h a temperatura ambiente. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Al residuo se le añadieron 2 ml de agua y 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 47,1 mg del compuesto 7f-4 como un aceite (rendimiento del 80,3%), que era una mezcla 1:2 de isómeros. EM ESI (+) m/z 340 (M+1) detectado.

**Ejemplo 33** (no incluido dentro del alcance de la invención)

60 Preparación de éster terc-butílico del ácido {2-[(4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metilenoamino]etil}-carbámico (7f-6)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-6 que presenta la fórmula general XII tal como se muestra en la figura 27, en la que R<sup>1</sup> es isobutilo, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHBoc y Ar es 4-fluorofenilo.

65

Etapas A-D: Se preparó el compuesto 5f-2 tal como se describe en las etapas A-D del ejemplo 31.

Etapa E: Se agitó una mezcla del compuesto 5f-2, éster terc-butílico del ácido (2-aminoetil)-carbámico preparado tal como se describe en el ejemplo 30 (120 mg, 0,675 mmol), piridina (1,5 ml) y una gota de HCl 6 N/MeOH (mezcla 1:1 de HCl concentrado y MeOH en volumen) a temperatura ambiente durante 39 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 65,6 mg (rendimiento del 85,5%) del compuesto 7f-6 como aceite amarillo pálido. La <sup>1</sup>H-RMN mostró que el compuesto 7f-6 era una razón 1:1,8 de isómeros.

**Ejemplo 34** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-bencil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-7)

En la figura 27 se muestra la síntesis de compuesto 7f-7 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f tal como se describe en el ejemplo 27.

Etapa B: Se disolvió el compuesto 5f (76,9 mg, 0,244 mmol) en 2 ml de piridina y se añadió clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (0,195 g, 1,22 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró la suspensión a través de una capa de algodón y se purificó mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 0,069 g del compuesto 7f-7 como una mezcla 1:4 de isómeros E y Z (rendimiento del 67,2%). EM (ESI+) m/z 420 (M+H) detectado.

**Ejemplo 35** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-(2-aminoetil)-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-8)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-8 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 7f-5 tal como se describe en el ejemplo 29.

Etapa B: Se disolvió el compuesto 7f-5 (32,3 mg, 0,0656 mmol) en 2 ml de una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla completa a presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. Se disolvió el residuo en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 18,6 mg del compuesto 7f-8 como un aceite (rendimiento del 76,1%). EM (ESI+) m/z 373 (M+H) detectado.

**Ejemplo 36** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-metil-oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-9)

En la figura 27 se muestra la síntesis de compuesto 7f-9 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f-2 tal como se describe en el ejemplo 31.

Etapa B: Se disolvieron el compuesto 5f-2 éster terc-butílico del ácido etil-carbámico (120 mg, 0,675 mmol), piridina (1,5 ml) y una gota en 2 ml de piridina y se añadió MeONH<sub>2</sub>-HCl. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró la suspensión a través de un tapón de algodón y se purificó mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 33,5 mg de la fracción 1, 1,0 mg de la fracción 2 y 17,7 mg de una fracción mixta, totalizando 52,2 mg del compuesto 7f-9 (rendimiento del 58%). EM (ESI+) m/z 344 (M+H) detectado.

**Ejemplo 37** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-(2-aminoetil)-oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-10)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-10 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 7f-6 tal como se describe en el ejemplo 33.

Etapa B: Se disolvió el compuesto 7f-6 (50,5 mg, 0,107 mmol) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a la disolución. Tras 0,5 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. Se disolvió el aceite en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 34,9 mg del compuesto 7f-10 como un aceite que comprende una mezcla 1:2 de isómeros (rendimiento del 88,6%). EM (ESI+) m/z 355 (M+H) detectado.

**Ejemplo 38** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de O-metil-oxima de 2,4-difluorofenil)-(1-metil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-11)

5 En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-11 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 9f-1 tal como se describe en el ejemplo 74.

10 Etapa B: Se colocaron el compuesto 9f-1 (622 mg, 2,409 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (499 mg, 1,50 equivalentes) y DMF (10 ml) en un tubo Schlenk. Se añadió yodometano (225 µl, 1,50 equivalentes) y se selló el tubo. Se calentó el tubo hasta 100°C. Tras 23 horas a 100°C, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se eliminó el sello. Se transfirió la mezcla a un matraz de fondo redondo y se concentró a presión reducida. Se extinguió el residuo con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante  
15 cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 176 mg del compuesto 5f-13 como un sólido amarillo (rendimiento del 26,9%). EM (ESI+) m/z 273 (M+H) detectado.

20 Etapa C: Se colocaron el compuesto 5f-13 (0,040 g, 0,147 mmol) y sal de HCl de metoxilamina (0,123 g, 1,47 mmol) en un vial de reacción de 5 ml y se añadió 1 ml de piridina. Se selló el vial de reacción y se calentó hasta 50°C. Tras 18 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 0,033 g del compuesto 7f-11 (rendimiento del 74,6%) como un  
25 aceite viscoso que comprende una mezcla 1:9 de isómeros. EM (ESI+) m/z 302 (M+H) detectado.

**Ejemplo 39** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-5-il]-metanona (7f-12)

30 En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-12 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f-11 tal como se describe en el ejemplo 74.

35 Etapa B: Se colocaron el compuesto 5f-11, hidroxilamina-HCl (0,051 g 0,735 mmol) y 1 ml de piridina en un vial y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 14,5 horas se eliminó la piridina a presión reducida y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 22,9 mg  
40 (rendimiento del 87,7%) del compuesto 7f-12 como una espuma blanca que comprende una mezcla 1:4 de isómeros. EM (ESI+) m/z 356 (M+H) detectado.

**Ejemplo 40** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de O-metil-oxima de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-5-il]-metanona (7f-13)

45 En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-13 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f-11 tal como se describe en el ejemplo 74.

50 Etapa B: Se colocaron el compuesto 5f-11 (0,023 g, 0,067 mmol), hidroxilamina-HCl (0,056 g, 0,676 mmol) y 1 ml de piridina en un vial y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 14,5 horas se eliminó la piridina a presión reducida y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1  
55 proporcionando 19,6 mg de compuesto 7f-13 (rendimiento del 78,5%) como una espuma blanca que comprende una mezcla 1:4 de isómeros. EM (ESI+) m/z 370 (M+H) detectado.

**Ejemplo 41** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-metanosulfonil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-14)

60 En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-14 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 9f-1 tal como se describe en el ejemplo 13.

65 Etapa B: Se disolvió el compuesto 9f-1 (258 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de piridina y se añadió cloruro de



metanosulfonilo (81 ml, 1,05 mmol). Tras 15 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 238,1 mg del compuesto 5f-14 como un sólido blanco (rendimiento global del 70,8%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 3,36 (s, 3H).

Etapa C: Se colocaron el compuesto 5f-14 (0,060 g, 0,177 mmol), hidroxilamina-HCl (0,123 g, 1,77 mmol) y 1 ml de piridina en un vial y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 26 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 2:1. Se disolvió el compuesto en una mezcla de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se cargó en la columna produciendo 37,4 mg (rendimiento del 60,0%) del compuesto 7f-14 como un polvo blanco que comprende una mezcla 1:2 de isómeros. EM (ESI+) m/z 352 (M+H) detectado.

**Ejemplo 42** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-metil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-metanosulfonil-1H-indazol-5-il)-metanona (7f-15)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-15 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f-14 tal como se describe en el ejemplo 41.

Etapa B: Se colocaron el compuesto 5f-14 (0,060 g, 0,250 mmol), metoxilamina-HCl, (0,209 g, 2,50 mmol) y 1 ml de piridina en un vial y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 26,5 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 44,8 mg del compuesto 7f-15 como un sólido blanco que comprende una mezcla 1:4 de isómeros (rendimiento del 49%). EM (ESI+) m/z 366 (M+H) detectado.

**Ejemplo 43** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-metil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-metanona (7f-16)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-16 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 9f-1 tal como se describe en el ejemplo 13.

Etapa B: Se colocaron el compuesto 9f-1 y sal de HCl de metoxilamina en un vial de reacción de 5 ml y se añadió 1 ml de piridina. Se selló el vial de reacción y se calentó hasta 50°C. Tras 18 horas, se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. Se extrajo la mezcla acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 33,0 mg (rendimiento del 74,6%) del compuesto 7f-16 como un aceite viscoso que comprende una mezcla 1:4 de isómeros. EM (ESI+) m/z 288 (M+H) detectado.

**Ejemplo 44** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de oxima de (1-alil-1H-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (7f-17)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-17 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 9f-1 tal como se describe en el ejemplo 13.

Etapa B: Se añadieron el compuesto 9f-1 (0,516 g, 2,00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0415 g, 3,00 mmol), DMF (10 ml) y bromuro de alilo (0,363, 3,00 mmol) a un tubo de tipo Schlenk. Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C. Tras 19 horas se decantó la disolución de sobrenadante y se lavó la sal con DMF (5 ml X 3). Se concentraron la disolución de sobrenadante combinada a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 142,1 mg (rendimiento del 23,8%) del compuesto 5f-12. EM (ESI+) m/z 299 (M+H) detectado.

Etapa C: Se colocaron el compuesto 5f-12 (0,027 g, 0,090 mmol), hidroxilamina-HCl (0,063 g, 0,90 mmol) y piridina (1 ml) en un vial de reacción y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 21,5 horas se transfirió la reacción a un

embudo de decantación y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N (20 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 23,1 mg (rendimiento del 81,6%) del compuesto 7f-17 como un sólido espumoso que comprende una mezcla 1:3 de isómeros. EM (ESI+) m/z 356 (M+H) detectado.

**Ejemplo 45** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de O-metil-oxima de (1-alil-1H-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (7f-18)

En la figura 27 se muestra la síntesis del compuesto 7f-18 que presenta la fórmula general XII.

Etapa A: Se preparó el compuesto 5f-12 tal como se describe en el ejemplo 44.

Etapa B: Se colocaron el compuesto 5f-12 (0,027 g, 0,090 mmol), metoxilamina-HCl (0,063 g, 0,90 mmol) y piridina (1 ml) en un vial de reacción y se calentó la mezcla hasta 50°C. Tras 21,5 horas se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron los extractos combinados con HCl 1 N y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 24,7 mg (rendimiento del 83,1%) del compuesto 7f-18 como un aceite que comprende una mezcla 1:3 de isómeros. EM (ESI+) m/z 328 (M+H) detectado.

Los ejemplos 46-61 describe la síntesis del compuesto de amida de esta invención que presentan la fórmula genérica XIII. La figura 29 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1g.

**Ejemplo 46** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1g-1)

Etapa A: Se añadió 1-fluoro-3-metil-benceno (1 g de compuesto; 18,7 g, 170 mmol) a un matraz de 500 ml de tres bocas y se enfrió hasta -78°C. A continuación, se añadió lentamente una disolución de t-butoxido de potasio (11,0 g, 170 mmol) en THF mediante jeringa. Tras 10 minutos, se añadió lentamente a la reacción t-BuLi (19,0 g, 170 mmol) en pentano mediante cánula bajo nitrógeno. Tras 2,5 horas de agitación, se extinguió la reacción con una gran cantidad de nieve carbónica recién triturada, se sacó del baño a -78°C y se agitó manualmente con una espátula metálica para convertir el material marrón oscuro en una suspensión amarilla mucho más clara. Tras 20 minutos de mezclado a mano, se añadieron aproximadamente 500 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción. Entonces se lavó la mezcla de reacción con  $\text{Et}_2\text{O}$  y entonces se acidificó con HCl 6 N hasta pH de menos de 3 y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró produciendo 10 g (rendimiento del 45%) del compuesto 2g.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,39 (s, 3H).

Etapa B: Se añadió el compuesto 2g (8,0 g, 52 mmol) a un matraz de 500 ml y se enfrió a temperatura del baño de agua salada y hielo. Se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (150 ml) y se agitó la mezcla. A continuación, se hizo gotear una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  recién preparado (6,11 g, 62,3 mmol) y  $\text{HNO}_3$  (5,2 g, 83 mmol) en la mezcla de reacción a lo largo de 10 minutos. Tras 3 horas a 0°C, se completó la reacción y se añadió a 1500 ml de hielo/agua helada y se agitó durante 1 hora. Se filtró la reacción y se aclaró varias veces con agua fría y se secó a alto vacío, produciendo 8 g (rendimiento del 80%) del compuesto 3g.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,69 (s, 3H).

Etapa C: Se disolvió el compuesto 3g (8 g, 40,0 mmol) en MeOH y se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20,0 g, 201 mmol). Se calentó la reacción hasta 65°C durante 20 horas. Se concentró la reacción, se diluyó con hielo y agua; se sonicó, se filtró, se aclaró varias veces con agua fría y se secó a alto vacío durante 2 días. Se utilizó directamente el material bruto, compuesto 4g, en la siguiente etapa.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Etapa D: Se añadió el compuesto 4g (5,4 g, 41 mmol) a THF y se enfrió hasta 0°C. A esto se le añadió 4-fluorofenol (5,1 g, 45 mmol). A continuación, se añadió en porciones NaH (al 60% en aceites) (1,8 g, 45 mmol). Tras 1 hora, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Se concentró la reacción y se extinguió con un gran exceso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5 N hasta pH 7,0. Se sonicó la reacción durante 30 minutos, se filtró y se aclaró con más tampón y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se secó la reacción a alto vacío durante 1 hora, entonces se añadió a THF y  $\text{MgSO}_4$  para secar, se filtró y se evaporó produciendo aproximadamente 8 g (rendimiento del 75%) del compuesto 5g.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,66 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Etapa E: Se añadieron el compuesto 5g (10,0 g, 33,0 mmol) y zinc (11,0 g, 164 mmol) a metanol y se agitaron. Se añadió lentamente ácido acético (4,0 g, 66 mmol). Se agitó la reacción durante la noche, se sonicó y se hizo pasar a través de Celite. Se concentró la disolución produciendo aproximadamente 14 g de compuesto 6g y subproductos de

zinc. Se llevó el material bruto en la siguiente etapa.

5 Etapa F: Se añadieron el compuesto 6g (9,0 g, 33,0 mmol), tetrafluoroborato de amonio (6,0 g, 65 mmol) y HCl (17,0 g, 163 mmol) a 200 ml de AcOH/H<sub>2</sub>O (2:1) y se sonicaron. Se raspó el material de las laterales del fondo redondo y se añadió NaNO<sub>2</sub> (2,7 g, 3 mmol). Se sonicó la reacción durante 10 minutos volviéndose marrón oscura al mismo tiempo que la aparición de un nuevo precipitado formado (sal del producto). Se dejó agitar la reacción durante 4 horas. Se concentró la reacción en un concentrador de vacío de velocidad a 65°C, entonces se llevó a tolueno y se evaporó hasta sequedad. Se llevó directamente el material bruto, compuesto 7g, a la siguiente etapa sin ningún tratamiento final.

10 Etapa G: Se añadieron el compuesto 7g (11,0 g, 31 mmol), acetato de potasio (5,2 g, 53 mmol) y 18-corona-6 (0,1 equivalentes) a cloroformo y se sonicaron durante 10 minutos. Se ejecutó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se empaquetó una columna en un matraz de filtro de 1000 ml que consistía en aproximadamente 2 pulgadas de gel de sílice, 2 pulgadas de Celite estratificado sobre la parte superior del gel de sílice, una hoja de papel de filtro sobre la parte superior de la Celite, y media pulgada de arena sobre la parte superior del papel de filtro. Se lavó la columna con CHCl<sub>3</sub>. Se cargó el material bruto sobre la columna directamente en CHCl<sub>3</sub>, y se eluyó la columna con CHCl<sub>3</sub> hasta que salió una gran cantidad de material amarillo. A continuación, se eluyó el producto de la columna con acetato de etilo y se combinaron las colecciones de acetato de etilo y se concentraron dando alrededor de 7 g (rendimiento del 95%) del compuesto 8g. EM (ESI+) m/z 287 (M+H) detectado.

15 Etapa H: Se añadió el compuesto 8g (0,250 g, 0,87 mmol), a DMF seca, y a esto se le añadieron bromuro de isobutilo (0,15 ml, 1,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g, 3,6 mmol). Entonces se colocó esta mezcla de reacción en un vial cubierto por tabique y se agitó a 95°C durante la noche. Se purificó el material mediante cromatografía en columna con dietil éter/hexanos 1:1 proporcionando 0,1 g (rendimiento del 33%) del compuesto 9g-1. EM (ESI+) m/z 343 (M+H) detectado.

20 Etapa I: Se colocó el compuesto 9g-1 (0,100 g, 0,292 mmol) en una mezcla 1:1 de LiOH 1 N/THF y se agitó a 55°C. Tras 4 horas, se evaporó el THF y se añadió HCl 1 N. Se sonicó la mezcla de reacción y se filtró aislando alrededor de 0,075 g (rendimiento del 78%) del compuesto 10g como un material puro. EM (ESI+) m/z 329 (M+H) detectado.

25 Etapa J: Se trató una disolución del compuesto 10g (20 mg, 0,061 mmol) en THF (1 ml) con CDI (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con NH<sub>4</sub> 0,5 M en dioxano (0,11 ml, 0,67 mmol). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó la mezcla en un cartucho Sep Pak eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando 2,2 mg del compuesto 11g-1 como un aceite con un rendimiento del 12% <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 2,24 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

**Ejemplo 47** (no incluido dentro del alcance de la invención)

40 Preparación de [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-morfolin-4-il-metanona (11g-2)

45 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con morfolina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-2 como un aceite con un rendimiento del 93%.

**Ejemplo 48** (no incluido dentro del alcance de la invención)

50 Preparación de [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (11g-3)

55 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con 1-metil-piperazina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-3 como un aceite con un rendimiento del 95%.

**Ejemplo 49** (no incluido dentro del alcance de la invención)

60 Preparación de (1-bencilpiperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-4)

65 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con 1-bencil-piperidin-4-il-amina

(1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-4 como un aceite con un rendimiento del 97%.

5 **Ejemplo 50** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-5)

10 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con N1-bencil-etano-1,2-diamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-5 como un aceite con un rendimiento del 100%.

15

**Ejemplo 51** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2-piperidin-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-6)

20 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con 2-piperidin-1-il-etilamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11 g-6 como un aceite con un rendimiento del 100%.

25

**Ejemplo 52** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-7)

30 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con 2-pirrolidin-1-il-etilamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-7 como un aceite con un rendimiento del 63%.

35

**Ejemplo 53** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-8)

40 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con 3-morfolin-4-il-propilamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-8 como un aceite con un rendimiento del 70%.

45

**Ejemplo 54** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (3-dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-9)

50 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con N-1-dimetil-propano-1,3-diamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-9 como un aceite con un rendimiento del 44%.

55

60 **Ejemplo 55** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-10)

65 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 48) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con N1-dimetil-etano-1,2-diamina;

65

(1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-10 como un aceite con un rendimiento del 58%.

5 **Ejemplo 56** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-11)

10 Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un  
15 cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-11 como un aceite con un rendimiento del 3%.

**Ejemplo 57** (no incluido dentro del alcance de la invención)

20 Preparación de [3-(metilfenilamino)-propil]-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-12)

Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con N1-Metil-N1-fenil-propano-1,3-diamina (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un  
25 cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-12 como un aceite con un rendimiento del 78%.

**Ejemplo 58** (no incluido dentro del alcance de la invención)

30 Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (11g-13)

Se trató una disolución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describe en el ejemplo 46) en THF con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 18 horas, se trató la reacción con éster terc-butílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (1 equivalente). Tras 18 horas adicionales, se dejó evaporar el disolvente lentamente y se purificó el residuo en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente del 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 11g-13 como un aceite con un rendimiento del 94%.

**Ejemplo 59** (no incluido dentro del alcance de la invención)

45 Preparación de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-6-carboxílico (11g-14)

Etapa A: Se preparó el compuesto 8g tal como se describe en el ejemplo 46.

Etapa B: Se combinaron el compuesto 8g, 2-bromo-1,1,1-trifluoro-etano y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 75°C. Se añadieron dos equivalentes adicionales de 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano y se agitaron la reacción a 90°C. Se añadieron varios equivalentes adicionales de 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano y se agitó la reacción a 50°C durante 72 horas. Se concentró la reacción, se llevó a tolueno y se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con hexano/Et<sub>2</sub>O), produciendo 80 mg (rendimiento del 24%) del compuesto 9g-2. EM (ESI+) m/z 369 (M+H) detectado.

Etapa C: Se colocó el compuesto 9g-2 (0,075 g, 0,20 mmol) en una mezcla 1:1 de LiOH 1 N/THF y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el THF y se añadió HCl 1 N a la mezcla de reacción, que entonces se sonicó y se filtró aislando aproximadamente 0,070 g (rendimiento del 97%) del compuesto 10g-2 como material puro. EM (ESI+) m/z 355 (M+H) detectado.

Etapa D: Se añadieron el compuesto 10g-2 (0,03 g, 0,847 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,022 g, 0,25 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,011 g, 0,10 mmol) a dicloroetano y se agitaron durante 5 minutos. A continuación, se añadió N<sup>1</sup>-dimetil-etano-1,2-diamina (0,019 g, 0,10 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se llevó a diclorometano, se secó a alto vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa según el procedimiento C (véase a continuación), produciendo 25 mg (rendimiento del 56%) del compuesto 11g-14 como una sal de TFA. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 5,02 (q, 2H), 3,93 (a, 2H), 3,34 (a, 6H), 2,72 (s, 6H).

**Ejemplo 60** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-15)

5 Etapa A: Se preparó el compuesto 8g tal como se describe en el ejemplo 46.

10 Etapa B: Se añadieron el compuesto 8g, yodometano y  $K_2CO_3$  a DMF y se calentaron hasta aproximadamente 75°C. Tras 48 horas se filtró la reacción para eliminar el  $K_2CO_3$ , se concentró, se llevó a tolueno y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con  $Et_2O$ /hexano 1:1), produciendo 70 mg (rendimiento del 36,7%) del compuesto 9g-3. EM (ESI+) m/z 301 (M+H) detectado.

15 Etapa C: Se colocó el compuesto 9g-3 (0,075 g, 0,25 mmol) en una mezcla 1:1 de LiOH 1 N/THF y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el THF y se añadió HCl 1 N a la mezcla de reacción, que entonces se sonicó y se filtró proporcionando aproximadamente 0,060 g (rendimiento del 84%) del compuesto 10g-3 como material puro. EM (ESI+) m/z 287 (M+H) detectado.

20 Etapa D: Se añadieron el compuesto 10g-3 (0,030 g, 0,105 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,028 g, 0,31 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etil-carbodiimida (0,019 g, 0,13 mmol) a dicloroetano y se agitaron durante 5 minutos. A continuación, se añadió  $N^1$ -dimetil-etano-1,2-diamina (0,024 g, 0,13 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción, se llevó a dicloroetano, se secó a alto vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa según el procedimiento C del ejemplo 86, produciendo 25 mg (rendimiento del 52%) del compuesto 11g-15 como una sal de TFA.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,44 (a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (a, 2H), 3,30 (a, 2H), 2,92 (s, 6H).

**Ejemplo 61** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1H-indazol-6-carboxílico (11g-16)

30 Etapa A: Se preparó el compuesto 8g tal como se describe en el ejemplo 46.

35 Etapa B: Se agitó el compuesto 8g en THF, se añadió un equivalente de volumen de LiOH 1 N y se agitó la reacción a 60°C durante 6 horas. Se concentró la reacción, se extinguió con HCl 1 N, se enfrió, se sonicó, se filtró y se secó proporcionando 0,40 g del compuesto 10g-4 (material puro al 84%). EM (ESI+) m/z 287 (M+H) detectado.

40 Etapa C: Se añadieron el compuesto 10g-4 (0,030 g, 0,110 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,029 g, 0,33 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,020 g, 0,13 mmol) a dicloroetano y se agitaron durante 5 minutos. A continuación, se añadió  $N^1$ -dimetiletano-1,2-diamina (0,025 g, 0,13 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se evaporó la reacción, se llevó a dicloroetano y se secó a alto vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa según el procedimiento B del ejemplo 86, proporcionando 25 mg (rendimiento del 51%) del compuesto 11g-16 como la sal de TFA.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,45 (a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 3,85 (a, 2H), 3,20 (a, 2H), 2,90 (s, 6H).

45 Los ejemplos 62-67 describen la síntesis de compuestos de alcohol que presentan la fórmula general IX. La figura 30 muestra un esquema de reacción sintético para la síntesis del compuesto genérico 4f.

**Ejemplo 62** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (4f-1)

50 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-1 tal como se muestra en la figura 30, en el que  $R^1$  es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo.

55 Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de  $AcOH$ /250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente 2-metil-4-bromoanilina (compuesto 1f; 18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (36% p/p, 12 N, 500 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0°C y se añadió  $NaNO_2$  (7,59 g, 110 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno y se secó a alto vacío. Se suspendió el sólido en 500 ml de  $CHCl_3$  y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con agua, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 30 g de 5-bromo-1H-indazol (compuesto 2f) como un sólido tostado. Se utilizó el material bruto sin purificación adicional.

65 Etapa B: Se disolvió el 5-bromo-1H-indazol bruto (compuesto 2f; 100 mmol) en 250 ml de DMF. Se añadieron  $K_2CO_3$  (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). Se calentó la mezcla hasta 120°C bajo atmósfera

de nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando aproximadamente 30 g de material bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (éter/hexanos 1:9 a 1:4) proporcionando 12,870 g del compuesto 3f como un aceite rojo oscuro, produciendo el 50,8% para las etapas A y B. EM ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (121,0 mg, 0,478 mmol) en 2 ml de éter y se enfrió hasta -78°C. A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). Se agitó la reacción una hora adicional a -78°C. Se añadió 2,6-difluorobenzaldehído (58 µl, 0,526 mmol) a -78°C, se retiró el baño frío y se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 10 ml de agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 104,5 mg (rendimiento del 69,1%) del compuesto 4f-1 como un sólido cristalino amarillo pálido. EM ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 ~ 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 ~ 2,26 (m, 2H, solapado con -OH), 0,92 (m, 6H).

**Ejemplo 63** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (4f-7)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-7 tal como se muestra en la figura 30, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 4-cloro-2-fluorofenilo.

Etapas A-B: Se preparó 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: Se enfrió el compuesto 3f (132 mg, 0,521 mmol) en 1 ml de éter hasta -78°C. A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,64 ml, 1,10 mmol). Tras 1 hora a -78°C, se añadió una disolución de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (86,8 mg, 0,548 mmol) en 1 ml de éter y se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla con agua (5 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 proporcionando 43,7 mg del compuesto 4f-7 como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 25,2%). EM ESI (+) m/z 333 y 335 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 ~ 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,37 ~ 2,27 (m, 2H, solapado con -OH), 0,91 (m, 6H).

**Ejemplo 64** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (4f-8)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-8 tal como se muestra en la figura 30, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2-cloro-4-fluorofenilo.

Etapas A-B: Se preparó 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: Se enfrió una disolución del compuesto 3f (116,2 mg, 0,459 mmol) en 1 ml de éter hasta -78°C. A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,57 ml) a -78°C. Tras 1 hora a -78°C, se añadió una disolución de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (76,4 mg, 0,482 mmol) en 1 ml de éter y se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla con agua (5 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 proporcionando 47,6 mg del compuesto 4f-8 como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 31,2%). EM ESI (+) m/z 333 y 335 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,72 ~ 7,66 (m, 2H), 7,39 ~ 7,34 (m, 2H), 7,13 ~ 7,03 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,38 ~ 2,27 (m, 2H, solapado con -OH), 0,92 (m, 6H).

**Ejemplo 65** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (4f-2)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-2 tal como se muestra en la figura 30, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-B: Se preparó 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-B.

5 Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (1,49 g, 5,89 mmol) en 50 ml de éter y se enfrió la disolución hasta -78°C. A la disolución se le añadió gota a gota t-BuLi (1,70 M en pentano, 7,01 ml, 12,07 mmol). Cuando se añadió el t-BuLi, se formó un sólido marrón y la mezcla se volvió una suspensión. Tras la adición completa de t-BuLi, se agitó la mezcla 30 minutos adicionales a -78°C. Se añadió gota a gota 4-fluorobenzaldehído (700 µl, 6,475 mmol) a -78°C, tras lo que se retiró el baño frío y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 20 ml de agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavaron los extractos combinados con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron proporcionando 1,70 g de un sólido tostado. Entonces se purificó el sólido mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 1,233 g del compuesto 4f-2 como un sólido marrón claro (rendimiento del 70,2%). EM ESI (+) m/z 299 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 ~ 7,31 (m, 4H), 7,07 ~ 7,00 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,38 ~ 2,27 (m, 2H, solapado con -OH), 0,92 (m, 6H).

**Ejemplo 66** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (4f-9)

20 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-9 tal como se muestra en la figura 30, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

25 Etapas A-B: Se preparó 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-B.

30 Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (106,8 mg, 0,422 mmol) en 2 ml de éter. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,52 ml, 0,886 mmol) a la mezcla. La mezcla se volvió una suspensión roja y se agitó una hora adicional a -78°C. Se disolvió 2,4-diclorobenzaldehído (81,2 mg, 0,464 mmol) en 1 ml de éter y se transfirió la disolución a la suspensión mediante una aguja de doble punta. Se retiró el baño frío para dejar que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 10 ml de agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando el compuesto 4f-9 como una espuma amarilla (99,6 mg, rendimiento del 67,6%). EM ESI (+) m/z 349 y 351 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 ~ 7,36 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 (m, 1H, -OH), 2,37 ~ 2,26 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

**Ejemplo 67** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (1-isobutil-1H-indazol-5-il)-O-tolil-metanol (4f-10)

45 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-10 tal como se muestra en la figura 30, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

50 Etapas A-B: Se preparó 5-bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-B.

55 Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (123,3 mg, 0,487 mmol) en 2 ml de éter. Se enfrió la disolución hasta -78°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,62 ml, 1,023 mmol) a la mezcla. La mezcla se volvió una suspensión roja y se agitó una hora adicional a -78°C. Se añadió O-tolualdehído (62 µl, 0,536 mmol) a -78°C y se retiró el baño frío para dejar que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 10 ml de agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando el compuesto 4f-10 como un aceite amarillo pálido muy viscoso (96,4 mg, rendimiento del 67,2%). EM ESI (+) m/z 295 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,64 ~ 7,61 (m, 2H), 7,38 ~ 7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 ~ 7,13 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 1H, -OH), 0,91 (m, 6H).

60 Los ejemplos 68-75 describen la síntesis del compuesto de fórmula general X. La figura 31 muestra un esquema de reacción sintético para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 5f.



**Ejemplo 68** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-1)

5 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-1 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo.

10 Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/ 250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente 2-metil-4-bromoanilina (18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (36% p/p, 12 N, 500 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0°C y se añadió NaNO<sub>2</sub> (7,59 g, 110 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno y se secó a alto vacío. Se suspendió el sólido en 500 ml de CHCl<sub>3</sub> y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 30 g de 5-bromo-1H-indazol (compuesto 2f) como un sólido tostado. Se utilizó el material bruto sin purificación adicional.

20 Etapa B: Se disolvió el 5-bromo-1H-indazol bruto (compuesto 2f; 100 mmol) en 250 ml de DMF. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). Se calentó la mezcla hasta 120°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) al residuo y se agitaron vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando aproximadamente 30 g de material bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (éter/hexanos 1:9 a 1:4) proporcionando 12,870 g de compuesto 3f como un aceite rojo oscuro, produciendo el 50,8% para las etapas A y B. EM ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

30 Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (121,0 mg, 0,478 mmol) en 2 ml de éter y se enfrió hasta -78°C. A la disolución se le añadió t-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). Se agitó la reacción una hora adicional a -78°C. Se añadió 2,4-difluorobenzaldehído (58 µl, 0,526 mmol) a -78°C, se retiró el baño frío y se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con 10 ml de agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando el compuesto 4f-1 como un sólido cristalino amarillo pálido (104,5 mg, rendimiento del 69,1%). EM ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 ~ 2,26 (m, 2H, solapado con -OH), 0,92 (m, 6H).

40 Etapa D: Se agitaron el compuesto 4f-1 (316,3 mg, 1,00 mmol), "periyodiano de Dess Martin" (triacetoxiperiyodiano; 445,3 mg, 1,05 mmol) y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con 10 ml de disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:2 proporcionando 237,6 mg del compuesto 5f-1 como un aceite marrón claro viscoso (rendimiento del 75,6%). EM ESI (+) m/z 315 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

**Ejemplo 69** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-2)

55 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-2 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

60 Etapas A-C: Se preparó (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-2) tal como se describe en el ejemplo 27, etapas A-C, con la excepción de que se utilizó 4-fluorobenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

65 Etapa D: Se agitó una mezcla de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-2; 745,9 mg, 2,50 mmol), "periyodiano de Dess Martin" (triacetoxiperiyodiano; 1,166 g, 2,75 mmol) y 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con 20 ml de disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 599 mg del compuesto 5f-2 como un sólido marrón claro

(rendimiento del 80,9%). EM ESI (+) m/z 297 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,22 ~ 7,16 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 0,96 (m, 6H).

5 **Ejemplo 70** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-9)

10 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-9 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

Etapas A-C: Se preparó (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-9) tal como se describe en el ejemplo 27, etapas A-C, con la excepción de que se utilizó 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

15 Etapa D: Se agitó una mezcla de compuesto 4f-9, "periyodino de Dess Martin" (triacetoxiperiyodino; 20 mg, 0,046 mmol) y 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. Se cargó la mezcla en un sistema Biotage y se eluyó con éter/hexanos 1:2 proporcionando 12,9 mg del compuesto 5f-9 (rendimiento del 85%). EM ESI (+) m/z 347 y 349 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 ~ 7,34 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

20 **Ejemplo 71** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (1-isobutil-1H-indazol-5-il)-O-tolil-metanona (5f-10)

25 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-10 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

30 Etapas A-C: Se preparó (1-isobutil-1H-indazol-5-il)-O-tolil-metanol (compuesto 4f-10) tal como se describe en el ejemplo 27, etapas A-C, con la excepción de que se utilizó O-tolualdehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

35 Etapa D: Se agitó el compuesto 4f-10, (21 mg, 0,070 mmol), "periyodino de Dess Martin" (triacetoxiperiyodino; 31 mg, 0,0735 mmol) y 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. Se cargó la mezcla en un sistema Biotage y se eluyó con éter/hexanos 1:2 proporcionando 18,7 mg del compuesto 5f-10 (rendimiento del 91,4%). EM ESI (+) m/z 293 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 ~ 7,30 (m, 2H), 7,30 ~ 7,25 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,95 (m, 6H).

**Ejemplo 72** (no incluido dentro del alcance de la invención)

40 Preparación de (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-8)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-8 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2-cloro-4-fluorofenilo.

45 Etapas A-C: Se preparó (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-8) tal como se describe en el ejemplo 27, etapas A-C, con la excepción de que se utilizó 2-cloro-4-fluorobenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

50 Etapa D: Se agitaron (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-8; 16,2 mg, 0,0487 mmol), "periyodino de Dess Martin" (triacetoxiperiyodino; 21,7 mg, 0,0511 mmol) y 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 2 h a temperatura ambiente. Se cargó la reacción en un sistema Biotage y se eluyó con éter/hexanos 1:2 proporcionando 13,0 mg del compuesto 5f-8 como un aceite (rendimiento del 80,7%). EM ESI (+) m/z.

55 **Ejemplo 73** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-7)

60 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-7 tal como se muestra en la figura 31, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 4-cloro-2-fluorofenilo.

Etapas A-C: Se preparó (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-7) tal como se describe en el ejemplo 27, etapas A-C, con la excepción de que se utilizó 4-cloro-2-fluorofenilbenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

65 Etapa D: Se agitaron (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-7; 20,4 mg, 0,0613 mmol), "periyodino de Dess Martin" (triacetoxiperiyodino; 27,3 mg, 0,0644 mmol) y 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

durante 2 horas a temperatura ambiente. Se cargó la reacción en un sistema Biotage. La elución con éter/hexanos 1:2 proporcionó 12,0 mg del compuesto 5f-7 como un sólido (rendimiento del 59,2%). EM ESI (+) m/z. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

5

**Ejemplo 74** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indazol-5-il]-metanona (5f-11)

10 Etapa A: Se disolvió 5-bromoindazol (compuesto 2f; 9,852 g, 50,0 mmol) en 150 ml de éter y se enfrió la disolución hasta -78°C. Se añadió lentamente t-BuLi (1,70 M en pentano, 88,2 ml, 150 mmol) a -78°C. Tras 0,5 horas a -78°C, se extinguió la reacción con 2,4-difluorobenzaldehído (10,9 ml, 100,0 mmol) y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 72 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se extinguió con 100 ml de agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 X 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando un sólido amarillo. Se purificó la reacción mediante cromatografía, eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Durante el manejo de la muestra para la cromatografía, se descubrió que las fracciones deseadas presentaron baja solubilidad en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fracciones mixtas y se concentraron a presión reducida. Se trató el aceite resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 50 ml) y se formó el sólido. Se recogió el sólido mediante filtración. Las <sup>1</sup>H-RMN del producto sometido a cromatografía ultrarrápida y filtrado eran idénticas. Puesto que las muestras presentaron baja solubilidad en CHCl<sub>3</sub>, Se añadieron un par de gotas de DMSO-d<sub>6</sub> a las muestras de <sup>1</sup>H-RMN, se obtuvieron 6,034 g de 8f-1 como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 46,4%). EM (ESI+) m/z 261 (M+H) detectado.

25 Etapa B: Se suspendió el compuesto 8f-1 (4,954 g, 19,04 mmol) en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió en porciones de peryodinano de Dess Martin (9,156 g, 1,10 equivalentes) a temperatura ambiente. Tras 3 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, se cargó en Samplet, y se eluyó con MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando un sólido. Se suspendió el sólido en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 100 ml de disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó vigorosamente durante 2 horas. Se filtró la mezcla y se extrajo el filtrado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 100 ml). Se añadió la disolución saturada de NaCl a fase acuosa y se extrajo la fase con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 100 ml). Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando 9f-1 como un sólido marrón claro (3,407 g, rendimiento del 69,3%). EM: (ESI+) m/z 259 (M+H) detectado.

35 Etapa C: Se colocaron el compuesto 9f-1 (0,258 g, 1,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,207, 1,5 mmol) y DMF (5 ml) en un tubo desechable de tipo Schlenk pequeño. Se evacuó el aire del tubo y se enfrió previamente el tubo en baño de nieve carbónica (sin acetona). Se enfrió previamente una jeringa y bromuro de trifluoroetilo (0,244 g, 1,5 mmol) en un baño de nieve carbónica. Se abrió el tubo y se inyectó bromuro de trifluoroetilo mientras se enfriaba el sistema completo. Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C. Tras 18 horas se eliminó el exceso de DMF a presión reducida. Se trató el residuo con agua (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 X 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1, proporcionando 64,7 mg (rendimiento del 19%) del compuesto 5f-11. EM (ESI+) m/z 341 (M+H) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (s, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,62 (q, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,00 (q, 2H).

45

**Ejemplo 75** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (1-alil-1H-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (5f-12)

50 Etapa A: Se preparó el compuesto 9f-1 tal como se describe en el ejemplo 74.

Etapa B: En un tubo de tipo Schlenk se colocó el compuesto 9f-1 (0,516 g, 1,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,415 g, 1,5 mmol), DMF (10 ml), y bromuro de alilo (0,363 g, 1,5 mmol). Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C. Tras 19 horas se decantó la disolución de sobrenadante y se lavó la sal con DMF (5 ml X 3). Se concentró la disolución de sobrenadante combinada a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml X 2). Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 142,1 mg (rendimiento del 23,8%) del compuesto 5f-12. EM (ESI+) m/z 299 (M+H) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,06 (dt, 2H).

60

Los ejemplos 76-79 describen la síntesis de compuestos de anilina de fórmula general XI. La figura 32 muestra un esquema de reacción sintético para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 1j.

**Ejemplo 76** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-amina (2h-1)

5 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-1 tal como se muestra en la figura 32, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo.

10 Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/ 250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente 2-metil-4-bromoanilina (18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (al 36% p/p, 12 N, 500 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 minutos a 0°C y se añadió NaNO<sub>2</sub> (7,59 g, 110 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno y se secó a alto vacío. Se suspendió el sólido en 500 ml de CHCl<sub>3</sub> y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 30 g de 5-bromo-1H-indazol (compuesto 2f) como un sólido tostado. Se utilizó el material bruto sin purificación adicional.

20 Etapa B: Se disolvió el 5-bromo-1H-indazol bruto (compuesto 2f; 100 mmol) en 250 ml de DMF. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). Se calentó la mezcla hasta 120°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentraron a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando aproximadamente 30 g de material bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía (éter/hexanos 1:9 a 1:4) proporcionando 12,870 g del compuesto 3f como un aceite rojo oscuro, produciendo el 50,8% para las etapas A y B. EM ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

30 Etapa C: Se disolvió el compuesto 3f (2,53 g, 10,0 mmol) en 50 ml de éter y se enfrió la disolución hasta -78°C. Se añadió gota a gota 12,4 ml de t-BuLi (1,7 M, 21,0 mmol) y se agitó la mezcla 30 minutos adicionales a -78°C. Se extinguió la reacción con B(OMe)<sub>3</sub> (2,4 ml, 21,0 mmol), y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 15 minutos se extinguió la reacción con HCl 6 N (10 ml, 60 mmol). Se transfirió la reacción a un embudo de decantación y se añadieron agua (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía con éter/hexanos 2:1 a MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el compuesto 1h como un sólido amarillo pálido (1,41 g, rendimiento del 64,7%). EM ESI (+) m/z 219 (M+1) detectado.

40 Etapa D: Se colocaron el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol), ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco en un matraz. Se añadió 2,6-lutidina (58 µl, 0,50 mmol) y se agitó la mezcla durante varios minutos. Se añadió 2,4-difluoroanilina (0,75 mmol, 76 µl) y se agitó la mezcla vigorosamente bajo una atmósfera de aire durante 90 horas. Se diluyó la mezcla con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite verde oscuro viscoso. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 59 mg del compuesto 2h-1 como un aceite tostado (rendimiento del 39%). EM ESI (+) m/z 302 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,59 (s a, 1H, NH), 4,16 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

**Ejemplo 77** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-amina (2h-2)

50 En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-2 tal como se muestra en la figura 32, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

55 Etapas A-C: Se preparó el compuesto 1 h tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-C.

60 Etapa D: Se colocaron el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (25,2 mg, 0,05 mmol), ácido mirístico (23 mg, 0,10 mmol) y 2 ml de tolueno seco en un matraz. Se añadió 2,6-lutidina (58 µl, 0,50 mmol, 1,0 equivalente) a la mezcla y se agitó durante varios minutos. Se añadió 4-fluoroanilina (71 µl, 0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y se agitó la mezcla vigorosamente al aire (condición de oxidación de aire para catalizador de cobre) durante 21 horas. Se diluyó la mezcla con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida proporcionando aceite verde oscuro muy viscoso. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:1 proporcionando 41 mg (rendimiento del 28,9%) del compuesto 2h-2 como un aceite tostado. EM ESI (+) m/z 284 (M+1) detectado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 ~ 6,91 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 0,94 (6H).

**Ejemplo 78** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-amina (2h-9)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-9 tal como se muestra en la figura 32, en el que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

Etapas A-C: Se preparó el compuesto 1h tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-C.

Etapa D: Se colocaron el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol), ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco en un matraz. Se añadió 2,6-lutidina (58 µl, 0,50 mmol, 1,0 equivalente) a la mezcla y se agitó un par de minutos. Se añadió 2,4-dicloroanilina (122 mg, 0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y se agitó la mezcla vigorosamente al aire (condición de oxidación de aire para catalizador de cobre) durante 90 horas. Se diluyó la mezcla con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite verde oscuro muy viscoso. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 59 mg de compuesto 2h-9 como un aceite tostado (rendimiento del 35%). EM ESI (+) m/z 334 y 336 (M+1) detectado.

**Ejemplo 79** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (1-isobutil-1H-indazol-5-il)-O-tolil-amina (2g-10)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-10 tal como se muestra en la figura 32, en la que R<sup>1</sup> es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

Etapas A-C: Se preparó el compuesto 1 h tal como se describe en el ejemplo 1, etapas A-C.

Etapa D: Se colocaron el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol), ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco en un matraz. Se añadió 2,6-lutidina (58 µl, 0,50 mmol, 1,0 equivalente) a la mezcla y se agitó un par de minutos. Se añadieron 80 µl de O-toluidina (0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y se agitó la mezcla vigorosamente al aire (condición de oxidación de aire para catalizador de cobre) durante 90 horas. Se diluyó la mezcla con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite verde oscuro muy viscoso. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía con éter/hexanos 1:4 proporcionando 77 mg del compuesto 2h-10 como un aceite tostado (rendimiento del 55%). EM ESI (+) m/z 280 (M+1) detectado.

Los ejemplos 80-82 describen la síntesis de compuestos de aminoácido de fórmula general XV. La figura 33 muestra un esquema de reacción sintético para la síntesis de compuestos que presentan la estructura genérica 2h.

**Ejemplo 80** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil]-1H-indazol-6-carbonil}-amino}butírico (1j-2)

Etapa A: Se preparó el compuesto 10g-1 tal como se describe en el ejemplo 46.

Etapa B: Se trató una disolución del compuesto 10g-1 (50 mg, 0,15 mmol) en THF (0,5 ml) con CDI (1,1 equivalentes) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar durante 18 horas, se añadió éster metílico del ácido 2-amino-4-terc-butoxicarbonilamino-butírico (36 mg, 0,165 mmol), seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (29 mg, 0,225 mmol). Tras agitar durante 18 horas, se concentró la reacción, se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS y se purificó en un cartucho SepPak eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 10:1. Se concentraron las fracciones deseadas produciendo 72 mg del compuesto 1j-1 como una espuma beis (rendimiento del 99%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,28 (1 H, s), 4,21 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,95 (m, 2H).

Etapa C: Se trató una disolución del compuesto 1j-1 (72 mg, 0,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) con TFA (0,1 ml) a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se concentró el disolvente y se coevaporó del éter, produciendo 70 mg (rendimiento del 98%) del compuesto 1j-2 como un aceite ámbar. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (a, 1H); 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (a, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,85 (m, 2H).

**Ejemplo 81** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-([5-(4-fluorofenoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-6-carbonil]-amino)butírico (1j-4)

5

Etapa A: Se preparó el compuesto 10g-2 tal como se describe en el ejemplo 59.

10

Etapa B: Se añadieron el compuesto 10g-2 (0,026 g, 0,073 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,013 g, 0,088 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,017 g, 0,088 mmol) a dicloroetano y se mezcló durante 10 minutos. A continuación, se añadió una mezcla heterogénea de la sal de HCl del éster metílico del ácido 2-amino-4-terbutoxicarbonilamino-butírico (0,039 g, 0,147 mmol) y trietilamina (0,030, 0,29 mmol) en dicloroetano. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa según el procedimiento A del ejemplo 86 proporcionando aproximadamente 30 mg de compuesto puro 1j-3 (rendimiento del 71,9%). EM (ESI+) m/z 569 (M+H) detectado.

15

20

Etapa C: Se añadió el compuesto 1j-3 (0,0012 g, 0,024 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA 1:1 durante 1,5 horas, entonces se concentró proporcionando 2,3 mg (rendimiento del 100%) del compuesto 1j-4. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,21 (a, 1H), 8,40 (a, 1H), 8,04 (a, 1H), 7,44 (a, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 5,05 (m, 2H), 4,80 (a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (a, 1H), 2,97 (a, 1H), 2,51 (a, 1H), 1,92 (a,1H).

**Ejemplo 82** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-([5-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-indazol-6-carbonil]-amino)butírico (1j-6)

25

Etapa A: Se preparó el compuesto 10g-3 tal como se describe en el ejemplo 60.

30

Etapa B: Se añadieron el compuesto 10g-3 (0,026 g, 0,090 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,017 g, 0,11 mmol) y (3-dimetilaminopropil)etilcarbodiimida (0,021 g, 0,017 mmol) a dicloroetano y se mezclaron durante 10 minutos. A continuación, se añadió una mezcla heterogénea de la sal de HCl del éster metílico del ácido 2-amino-4-terbutoxicarbonilamino-butírico (0,05 g, 0,20 mmol) y trietilamina (0,037, 0,36 mmol) en dicloroetano. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y entonces se purificó mediante HPLC de fase inversa según el procedimiento A del ejemplo 86 proporcionando 30 mg (rendimiento del 66%) del compuesto 1j-5 como material puro. EM (ESI+) m/z 501 (M+H) detectado.

35

40

Etapa C: Se añadió el compuesto 1j-5 (0,0012 g, 0,024 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA 1:1 durante 1,5 horas, entonces se concentró proporcionando 1,2 mg (rendimiento del 100%) del compuesto 1j-6. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (a, 1H), 8,32 (a, 1H), 8,05 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,75 (a, 1H), 4,14 (s, 3H) 3,65 (s, 3H), 3,30 (a, 1H), 2,92 (a, 1H), 2,51 (a, 1H), 1,82 (a, 1H).

Los ejemplos 83-85 describen la síntesis del compuesto de fórmula XVI tal como se muestra en la figura 34.

**Ejemplo 83** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amina del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1k-1)

45

50

Se trató el compuesto 11g-10 (0,05 g, 0,12 mmol), preparado tal como se describe en el ejemplo 59, con 6 equivalentes de BH<sub>3</sub> en THF (disolución 1 M) y se agitó a 65°C durante 6 horas y luego a temperatura ambiente durante 14 horas. Se eliminó el disolvente mediante evaporación, y se purificó el residuo mediante CCF preparativa utilizando hexano/acetato de etilo 1:1 y trietilamina al 5% proporcionando 0,014 g (rendimiento del 30%) del producto. MH<sup>+</sup> observado: 385.

**Ejemplo 84** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación del compuesto 1k-2

55

Se trató el compuesto 1 k-1, preparado como en el ejemplo 83, con exceso de anhídrido acético y trietilamina en THE a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se concentró proporcionando 0,010 g de 1k-2. MH<sup>+</sup> observado: 427.

60

**Ejemplo 85** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación del compuesto 1k-3

65

Se trató el compuesto 1k-1, preparado como en el ejemplo 83, con exceso de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en THE a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el

residuo mediante CCF preparativa utilizando hexano/acetato de etilo 1:1 y trietilamina al 5% proporcionando 0,005 g (rendimiento del 50%).  $MH^+$  observado: 463.

**Ejemplo 86** (no incluido dentro del alcance de la invención)

5

Condiciones de RP-HPLC preparativa

Procedimiento A:

10 Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm de d.i., s-10/20  $\mu$ m, 12 nm. Disolvente A: H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,05%. Recogida activada mediante espectrometría de masas.

	% de A	% de B	velocidad de flujo
0,03 min.	85	15	10 ml/min.
1,50 min.	85	15	20 ml/min.
22,5 min.	15	85	20 ml/min.
24,0 min.	5	95	20 ml/min.
32,25 min.	5	95	15 ml/min.
32,75 min.	95	5	15 ml/min.

Procedimiento B:

15

Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm de d.i., s-10/20  $\mu$ m, 12 nm. Disolvente A: H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,05%. Recogida activada mediante espectrometría de masas.

	% de A	% de B	velocidad de flujo
0,03 min.	95	5	10 ml/min.
1,50 min.	95	5	20 ml/min.
22,5 min.	5	95	20 ml/min.
24,0 min.	5	95	15 ml/min.
30,5 min.	95	5	15 ml/min.

Procedimiento C:

20

Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 mm, 12 nm. Disolvente A: H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,05%. Recogida activada mediante espectrometría de masas.

	% de A	% de B	velocidad de flujo
0,03 min.	95	5	10 ml/min.
1,50 min.	95	5	15 ml/min.
18,5 min.	5	95	15 ml/min.
20,0 min.	5	95	15 ml/min.
20,85 min.	95	5	15 ml/min.

25 **Ejemplo 87** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación del compuesto 1m-1

En la figura 37 se muestra la síntesis del compuesto 1m-1.

30

Etapa A: Se trató el compuesto 1j-7 (0,07 g, 0,13 mmol), preparado de manera similar a la descrita para el compuesto 1j-3, con borohidruro de sodio (10 equivalentes, 0,049 g, 1,3 mmol) en MeOH/THF 1:1 y se calentó hasta 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y entonces se coevaporó con MeOH proporcionando el compuesto 1l-1.

35

Etapa B: Se colocó el compuesto 1l-1 en una mezcla 1:1 de MeOH/HCl 4 M en dioxano durante 1,5 horas, y entonces se concentró la mezcla de reacción.

40

Se llevó el residuo a cloroformo, se lavó con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,6 M (pH 7,0) y NaCl saturado acuoso, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se evaporó el filtrado proporcionando el compuesto 1m-1 (puro al 99%) como la base libre. H-RMN (400 MHz), CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  8,39 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (M, 4H), 4,27 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

45

Los ejemplos 88-109 describen la síntesis de compuestos de anilina de fórmula general XVII.

**Ejemplo 88**Preparación de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n)

5 En la figura 38 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n.

10 Etapa A: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (3n): Se suspendieron 1-metil-1H-indazol-5-ol (1n) (sintetizado tal como se describe en el ejemplo 94) (0,10 g, 0,68 mmol) y 2-cloro-nicotinonitrilo (2n) (0,11 g, 0,81 mmol) en DMSO (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo en EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida produciendo el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20 - 100%/hexanos) proporcionó el producto deseado (3n), (0,152 g, rendimiento del 90%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,10 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 251 (M+H) detectado.

15 Etapa B: C-[2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]-metilamina (4n): Se suspendió 2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (3n) (0,132 g, 0,528 mmol) en MeOH (6 ml). Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (0,060 mg, 0,427 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno seguido por HCl acuoso concentrado (0,6 ml). Se purgó el sistema con gas H<sub>2</sub> y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (g). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó completamente con MeOH. Se concentraron las fases orgánicas a presión reducida produciendo el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/Et<sub>3</sub>N/EtOAc) proporcionando el producto deseado (4n) (0,047 g, rendimiento del 35%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (s, 2H).

20 Etapa C: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n): Se colocaron C-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]-metilamina (4n) (0,017 g, 0,067 mmol) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (5n) (0,035 g, 0,087 mmol) en un vial de reactor de 10 ml y se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió DIEA (0,058 ml, 0,334 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó el sistema hasta 80°C durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida produciendo el producto bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un cartucho Sep-pak de 10 g (35 cc) de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) proporcionando el producto deseado (6n) (0,034 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); EM (ESI+) m/z 510 (M+H) detectado.

**Ejemplo 89**

40 Preparación de 2-(4-{2-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acetil}-piperazin-1-il)-N-isopropoilacetamida (13p)

En la figura 39 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p.

45 Etapa A: 1-Aliloxi-4-fluorobenceno (3p): A una disolución de 4-fluorofenol (1p) (30 g, 268,0 mmol) en acetona (250 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (65 g, 468,3 mmol) seguido por 3-bromo-propeno (2p) (28 ml, 321,1 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces se vertió en agua helada (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 250 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 2 M (2 x 150 ml) y se secaron sobre una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente al vacío produciendo el producto deseado (3p) (40,4 g, 99%) como aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,10 - 6,82 (m, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 5,39 - 5,37 (m, 1H), 4,51 - 4,448 (m, 2H).

50 Etapa B: 2-Alil-4-fluorofenol (4p): Se calentó el producto intermedio (3p) (14,7 g, 96,6 mmol) hasta 210°C durante 7 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. Se comprobó la reacción mediante cromatografía en capa fina. Se observó una nueva mancha en la CCF (Rf: ~0,65 en hexano/acetato de etilo, 7:3). La HPLC de la mezcla bruta proporcionó un pico mayoritario en el tiempo de retención de 2,07 min. y un pico minoritario a 2,36 min. Se confirmó el producto mayoritario, bruto (4p) como el producto deseado y se llevó a la siguiente etapa directamente sin purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 6,05 - 5,93 (m, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 2H), 4,8 (s a, OH), 3,38 (d, J = 6,26 Hz, 2H).

55 Etapa C: Éster 2-alil-4-fluorofenílico del ácido acético (5p): Al producto bruto (4p), se le añadieron anhídrido acético (36,5 ml, 386,4 mmol) y piridina (37,5 ml, 463,7 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, se comprobó mediante HPLC al día siguiente (la reacción pareció ser casi completa). Entonces se vertió la mezcla sobre H<sub>2</sub>O fría/Et<sub>2</sub>O, se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2x), se lavaron las fases orgánicas combinadas secuencialmente con HCl al 10% (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), H<sub>2</sub>O (2x) y salmuera, y entonces se

65



secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras concentrar, se comprobó la pureza del producto bruto mediante cromatografía en capa fina (hexano/acetato de etilo, 7:3) y HPLC. No se observó ningún ion másico. Se llevó el producto bruto (5p) a la siguiente etapa directamente sin purificación posterior. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 - 6,91 (m, 3H), 6,09 - 5,65 (m, 1H), 5,19 - 5,06 (m, 2H), 3,27 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 2,30 (s, CH<sub>3</sub>).

5 Etapa D: Ácido (2-acetoxi-5-fluorofenil)-acético (6p-2): A una disolución de (5p) (10 g, 51,5 mmol) en 100 ml de CCl<sub>4</sub>/acetonitrilo (1:1), se le añadió una disolución de metaperyodato de sodio (NaIO<sub>4</sub>, 33,6 g, 154,5 mmol) en 500 ml de H<sub>2</sub>O. Tras agitar durante varios minutos, se añadió tricloruro de rutenio hidratado (0,93 g, 4,12 mmol). Se agitó la mezcla oscura a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió DCM (600 ml). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración a través de Celite 545 y la evaporación proporcionaron una mezcla de un aldehído (6p-1) y un ácido (6p-2) (9,1 g, 83%) como un aceite marrón que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

15 Etapa E: Ácido (2-acetoxi-5-fluoro-fenil)acético. (7p): Se añadió una disolución de clorito de sodio (52,16 g, 576,7 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (44,5 g, 371 mmol) en 225 ml de H<sub>2</sub>O a una disolución de ácido (6p-2) y aldehído (6p-1) en 100 ml de i-PrOH a 0°C. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 3 horas, se diluyó con éter y entonces se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O, tiosulfato de sodio al 10% (2x), H<sub>2</sub>O y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras evaporar hasta un pequeño volumen, se añadieron unas cuantas gotas de hexano. Se formaron cristales gradualmente y se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter frío/hexano proporcionando el compuesto deseado (7p) (3,95 g, rendimiento aislado del 36%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 - 6,98 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, CH<sub>3</sub>); EM (APCI-) se detectó m/z 422,7 (2M-H).

20 Etapa F: Ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)acético (8p): Se disolvió el compuesto (7p) (3,5 g, 16,5 mmol) en 65 ml de MeOH, y se añadieron 7 ml de hidróxido de amonio (49,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y entonces se comprobó mediante CCF (DCM/MeOH/AcOH (9:1:0,15)), HPLC y EM. No se observó material de partida. Se concentró el material hasta sequedad proporcionando el producto deseado (8p) que se llevó a la siguiente etapa directamente. EM (APCI-) se detectó m/z 168,9 (M-H), 338,7 (2M-H).

25 Etapa G: Ácido [2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acético (10p): Se añadió carbonato de cesio (24,2 g, 74,24 mmol) a una disolución de (8p) (2,8 g, 16,5 mmol) en 6 ml de NMP, y se solidificó la mezcla de reacción. Se añadieron 12 ml adicionales de NMP y carbonato de cesio (6,29 g, 19,3 mmol) y se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno. Tras agitar vigorosamente, se añadieron el compuesto (9p) (5,25 g, 19,8 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona 90,86 ml, 4,12 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno. Se añadió cloruro de cobre (I) (0,82 g, 8,24 mmol) y se desgasificó la mezcla de reacción, se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 140°C. Tras agitar durante 18 horas, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente (aproximadamente 23°C), se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtró. Se lavaron los sólidos recogidos varias veces con éter, se disolvieron en H<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl 6 N, y se extrajo con DCM (4x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía de fase normal utilizando hexano/EtOAc/AcOH (9:1:0,15) proporcionando el producto deseado (10p) (1,01 g, rendimiento aislado del 17%). Se detectó <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,61, 2,35 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,61, 4,70 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 4H); EM (ESI+) m/z 355 (M+H).

30 Etapa H: 2-(4-{2-[2-(1-Ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acetil}-piperazin-1-il)-N-isopropilacetamida (12p): Se disolvió el compuesto (10p) (0,087 g, 0,247 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1,6 ml), se mezcló con EDCI (0,072 g, 0,372 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió N-isopropil-2-piperazin-1-il-acetamida (12p) (0,069 g, 0,372 mmol) seguido por 0,8 ml adicionales de CHCl<sub>3</sub>. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió PS-isocianato (0,850 g, 1,6 mmol/g) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Tras filtrar, se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O (2x) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (Sep-Pak, 10 g) (DCM, EtOAc) proporcionando el producto deseado (12p) (0,1 g, 77%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 6,91 (ddd, J = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 4,38 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,16 (s, CH<sub>3</sub>), 1,15 (s, CH<sub>3</sub>); EM (APCI+) se detectó m/z 522,2 (M+H).

## Ejemplo 90

### Preparación de 2-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p)

60 En la figura 40 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p.

65 Etapa A: 5-Bromo-1-isobutil-1H-indazol (14p): Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una disolución de 5-bromoindazol y en DMF. Se calentó la mezcla hasta 105°C. Tras desaparecer el 5-bromoindazol se vertió la mezcla de reacción sobre DCM/salmuera. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x) y se comprobó mediante CCF. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (2x) y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se

concentró el filtrado y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía con hexano/EtOAc 9,5:0,5 proporcionando el producto deseado (14p).

5 Etapa B: Ácido [2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-acético (15p): A una suspensión desgasificada de ácido 2-hidroxibenzoico (2,4 g, 15,8 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,72 g, 23,7 mmol) en NMP (13 ml), se le añadieron 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0,41 ml, 1,97 mmol) y el compuesto 14p (2,0 g, 7,90 mmol) seguido por una pequeña cantidad de NMP para el aclarado. Se desgasificó la mezcla resultante de nuevo con nitrógeno y luego se añadió CuCl (0,39 g, 3,95 mmol) y se desgasificó de nuevo la reacción. Se calentó la mezcla hasta 140-150°C. Tras mezclar durante 22 horas, se vertió la mezcla de reacción en éter/ $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaron las dos fases y se lavó la fase acuosa (pH ~ 11) con éter. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 7 y se extrajo con éter (4x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se formó el precipitado gradualmente en un pequeño volumen de un disolvente mixto de éter/hexano/DCM y se recogió a través de filtración obteniendo el compuesto deseado (15p) (0,93 g, rendimiento de aislamiento del 36%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (s a, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); EM (APCI+) m/z 325 (M+H), EM (APCI-) m/z 322,8 (M-H) y 646,8 (2M-H) detectado.

20 Etapa C: 2-[2-(1-Isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p): A una disolución de (15p) (0,04 g, 0,123 mmol), PyBOP (0,135 g, 0,26 mmol) y DIEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (2 ml), se le añadió 4-morfolin-4-il-fenilamina (0,044 g, 0,247 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se trató con resina de AP-trisamina (0,25 g, 2,49 mmol/g), y finalmente se eliminó el disolvente a presión reducida tras filtrar la resina. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía (Sep-Pak, 10 g) con éter proporcionando el producto deseado (16p) (0,024 g, 40%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,45 (dd, J = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,39 Hz, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 3H), 4,17 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 0,95 (s,  $\text{CH}_3$ ), 0,94 (s,  $\text{CH}_3$ ); EM (APCI+) se detectó m/z 485,2 (M+H).

### Ejemplo 91

30 Preparación de 1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1) y 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2)

35 En las figuras 41A y B se muestra el esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 9q-1 y 9q-2.

40 Etapa A: 2-Azido-5-fluorobenzonitrilo (1q): Se calentó una mezcla de  $\text{NaN}_3$  (1,17 g, 1,8 mmol) y difluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,6 mmol) en DMA (60 ml) a 100°C durante 30 minutos. A continuación se diluyó la mezcla con agua (300 ml) y éter (300 ml). Se lavó la fase orgánica tres veces con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando éter:hexano (1:5) como eluyente proporcionando el producto deseado (1q) como cristales blancos (0,3 g, rendimiento aislado del 53%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,31 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H).

45 Etapa B: 2-Amino-5-fluorobenzonitrilo (2q): A una disolución de  $\text{CoBr}_2$  (15 mg, 0,068 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió 2,2'-dipiridilo (10 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición de  $\text{NaBH}_4$  (40 mg, 1,02 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C y entonces se añadió el producto intermedio (2q) (0,22 g, 1,36 mmol) en etanol (1 ml) gota a gota a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y entonces se extinguió con ácido acético y metanol a -10°C. Entonces se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando éter:hexano (1:2) como eluyente proporcionando el compuesto (2q) como cristales blancos (0,16 g, rendimiento aislado del 87%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-7,08 (m, 2H), 6,7 (dd, J = 10,4,4,8 Hz, 1H), 4,3 (s a, 2H).

50 Etapa C: Éster terc-butílico del ácido (2-ciano-4-fluorofenil)-bis(carbámico) (3q): A una disolución de (2q) (33 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml) se le añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (200 mg, 0,72 mmol) y DMAP (5,9 mg, 0,048 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2,5 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando éter:hexano (1:3) como eluyente proporcionando el producto (3q) como cristales blancos (0,08 g, rendimiento aislado del 98%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,4-7,26 (m, 3H), 1,45 (s, 18H).

60 Etapa D: Éster terc-butílico del ácido (2-aminometil-4-fluorofenil)-bis(carbámico) (4q): A una disolución de (3q) (1 g, 2,97 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió  $\text{CoBr}_2$  (27 mg, 0,12 mmol), 2,2'-dipiridilo (57 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición de  $\text{NaBH}_4$  (350 mg, 9,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extinguió con ácido acético y metanol a 0°C. Entonces se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se utilizó directamente el producto bruto (4q) en la siguiente etapa (1 g, rendimiento del producto bruto aislado del 100%).

65

Etapa E: Sal de HCl de 2-aminometil-4-fluorofenilamina (5q): Se disolvió el producto intermedio bruto (4q) (0,95 g, 2,8 mmol) en MeOH/DCM (15 ml). A continuación, se añadió HCl 4 N (10,5 ml, 42,0 mmol) en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se llevó el residuo (5q) a la siguiente etapa sin caracterización o purificación adicional.

Etapa F: Éster terc-butilico del ácido (2-amino-5-fluorobencil)-carbámico (6q): Se añadió gota a gota una disolución de anhídrido de Boc (0,49 g, 2,5 mmol) en dioxano (5 ml) a una disolución enfriada en baño de hielo de (5q) (2,8 mmol, 1 eq.) en 5,7 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1 M (5,63 mmol) y dioxano (11,2 ml) (1:2). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O y se lavó con salmuera. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa (salmuera) con Et<sub>2</sub>O (3x) y se extrajeron las fases orgánicas combinadas con KHSO<sub>4</sub> al 10% (3x), y se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras concentrar, se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía (Sep-Pak) con hexano, hexano/EtOAc (9:1) proporcionando el producto (6q) (0,34 g, rendimiento aislado del 50%). Se detectó <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,85-6,75 (m, 2H), 6,6 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,82 (s a, NH), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (s a, NH<sub>2</sub>), 1,45 (s, 9H). CL-EM (ESI+) m/z 241 (M+H).

Etapa G: Éster terc-butilico del ácido [5-fluoro-2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-carbámico (7q-2): A un matraz que contenía ácido borónico (0,175 g, 0,76 mmol), amina (6q) (0,22 g, 0,915 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,135 g, 0,76 mmol) y tamices de 4 Å (0,2 g) en DCM, se le añadió lentamente Et<sub>3</sub>N (0,52 ml, 3,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y se filtró. Se lavó el filtrado con H<sub>2</sub>O (2x), salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía (Sep-Pak; 10 g) con hexano/Et<sub>2</sub>O (3:1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto produciendo (7q-2) (0,12 g, rendimiento del 37%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 3H), 5,02 (s a, NH), 4,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); EM (APCI+) se detectó m/z 425 (M+H).

Etapa H: (2-Aminometil-4-fluoro-fenil)-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-il)-amina (8q-2): Se disolvió el producto intermedio (7q-2) (0,076 g, 0,18 mmol) en DCM/i-PrOH (5 ml, 1:1), se añadieron 0,5 ml de HCl (1,97 mmol) en dioxano y se agitó la mezcla de reacción durante 3 días. Se evaporó el disolvente proporcionando el producto (8q-2) que se llevó a la siguiente etapa. CL-EM (ESI+) se detectó m/z 308 (M-NH<sub>2</sub>). Se llevaron tanto (7q-1) como (8q-1) a la etapa final utilizando el protocolo para los análogos 7q-2 y 8q-2.

Etapa I: 1-[5-Ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1): Se trató una disolución de (8q-1) (0,15 g, 0,54 mmol) en DMF (4,5 ml) con carbamato 10q (0,26 g, 0,6 mmol) seguido por DIEA (0,35 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS y se evaporó hasta sequedad. Entonces se purificó el producto bruto mediante HPLC proporcionando el producto (9q-1) (0,027 g, rendimiento aislado del 9%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,96 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,43 Hz, 2H), 7,57 (s a, NH), 7,37 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,01 -1,93 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 2H); EM (APCI+) se detectó m/z 564 (M+H).

Etapa J: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2): Se disolvió el compuesto (8q-2) (0,18 mmol) en DMF (2,5 ml), se añadió carbamato 10q (0,08 g, 0,20 mmol) seguido por DIEA (0,1 ml, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se llevó el residuo a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS y se evaporó a presión reducida para dar un aceite. Entonces se purificó el producto bruto mediante HPLC proporcionando el producto (9q-2) (0,045 g, rendimiento aislado del 44%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,7 (s a, NH), 7,32 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 7H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 6H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 4H), 1,34 (s, 9H); EM (APCI+) se detectó m/z 580 (M+H).

## Ejemplo 92

Preparación de 1-(5-terc-butil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2)

En la figura 42 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2.

Etapa A: 5-Bromo-1H-indazol (1r): Se añadieron 4-bromo-2-metil-anilina (20 g, 107 mmol), tetrafluoroborato de amonio (23 g, 215 mmol) y HCl concentrado (45 ml, 537 mmol) a AcOH/H<sub>2</sub>O (350 ml, 2:1) y se sonicó. A continuación, se añadió lentamente NaNO<sub>2</sub> (8,9 g, 129 mmol) y se sonicó la mezcla de reacción durante 10 minutos adicionales (la reacción se volvió marrón y se formó inmediatamente un precipitado). Se dejó agitar la reacción durante la noche. No se observó material de partida al día siguiente. Se evaporó la mezcla en un vacío de velocidad a 65°C, entonces se formó una mezcla azeotrópica con tolueno hasta sequedad. Se llevó directamente el material a

la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadieron el material bruto anterior, acetato de potasio (42 g, 428 mmol) y 18-corona-6 (2,8 g, 11 mmol) a cloroformo (300 ml) y se sonicó durante 10 minutos. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se hizo pasar el material a través un embudo de filtración con gel de sílice/Celite/arena y se lavó completamente de manera repetida con  $\text{CHCl}_3$  (material no recogido). A continuación, se lavó la columna con EtOAc, proporcionando un material naranja que se recogió, se combinó y se evaporó proporcionando aproximadamente 16 g de material. Entonces se sometió a cromatografía ultrarrápida el producto bruto con gel de sílice utilizando DCM:MeOH (al 5%) como eluyente y se secó en un alto vacío durante la noche proporcionando el producto deseado (1r) (8 g, rendimiento del 50%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,9 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H); EM (ESI) m/z 197,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B: 5-Bromo-1-metil-1H-indazol (2r): Se añadió lentamente 5-bromo-1H-indazol (1r) (10 g, 51 mmol) en THF a una disolución fría de NaH (2,2 g, al 60% en peso en aceite, 56 mmol) en THF bajo nitrógeno. Tras 15 minutos, se añadió yodometano (10,8 g, 76 mmol) a la disolución oscura a 0°C. Tras 2 horas, se vertió la mezcla en HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y se lavaron los extractos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (gel de sílice):hexano:EtOAc (al 10-40%) dio como resultado 8,2 g del producto final (2r).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); EM (ESI) m/z 213 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C: 5-(Triisopropilsulfanil)-1-metil-1H-indazol (3r): Se lavó KH (1,3 g, al 30% en peso, 9,8 mmol) con THF y entonces se suspendió en THF (10 ml) a 5°C. Se añadió triisopropilsililol (1,8 g, 9,3 mmol) a lo largo de 15 minutos con desprendimiento vigoroso de gas hidrógeno. Se agitó la mezcla a 5°C durante una hora y luego a 25°C durante 1 hora. Se añadió esta disolución a una disolución de 1-metil-5-bromoindazol (2r) (2 g, 9,5 mmol) y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (1,1 g, 0,93 mmol) en THF (15 ml). Se agitó la suspensión amarilla durante 1 hora a 70°C. Tras enfriar, se añadió éter y se lavó la disolución con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_2$ ) y se concentró. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, EtOAc al 3% en hexano) proporcionando 5-(triisopropilsulfanil)-1-metil-1H-indazol (3r) (1,8 g, 59%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7,6 Hz, 18H).

Etapa D: 2-(1-metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobenzonitrilo (4r): Se colocaron el compuesto (3r) (0,65 g, 2 mmol), carbonato de potasio (0,34 g, 2,4 mmol), CsF (0,46 g, 3 mmol), 2,5-difluorobenzonitrilo (0,56 g, 4,1 mmol) y DMF (5 ml) en un vial de reacción de 60 ml y se selló el vial. Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 16 horas. Se eliminó el exceso de DMF a presión reducida. Se llevó este material a DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2x) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de una capa de Celite/gel de sílice y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano:EtOAc (al 20%) proporcionando el producto final como un líquido viscoso (4r) (0,43 g, rendimiento aislado del 75%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,1 (s, 3H); EM (ESI) m/z 284,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa E: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobencilamina (5r): Se purgó con nitrógeno una disolución del compuesto (4r), (0,43 g, 1,5 mmol) en MeOH (30 ml) y se trató con un catalizador de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (al 15% en peso, 280 mg, 0,3 mmol) seguido por HCl concentrado (0,38 ml, 4,6 mmol). Tras purgar más con nitrógeno, se colocó un globo cargado con hidrógeno sobre la parte superior del matraz. Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la CL no mostró más material de partida. A continuación, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 g). Se filtró el catalizador a través de una capa de gel de sílice/Celite/arena y se lavó con  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se almacenó la espuma amarilla pálida resultante (5r), (0,43 g, rendimiento aislado del 87%) bajo una atmósfera de nitrógeno. EM (ESI) m/z 287,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa F: 1-(5-Ciclopropil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-1): Se trató una disolución de compuesto (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) con el correspondiente carbamato (97 mg, 0,24 mmol) seguido por DIEA (70  $\mu\text{l}$ , 0,54 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se purificó el producto bruto mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando hexano:EtOAc (1:1) como eluyente ( $R_f = 0,6$ ) proporcionando el producto final (6r-1) (80 mg, rendimiento aislado del 68%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,2-7,14 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,7 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,4 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,95-0,9 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H); EM (ESI) m/z 547,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa G: 1-(5-terc-Butil-2-p-clorofenil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2): Se trató una disolución de amina (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) con el correspondiente carbamato (100 mg, 0,24 mmol) seguido por DIEA (70  $\mu\text{l}$ , 0,54 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se purificó el producto bruto mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando hexano:EtOAc (1:1) como eluyente ( $R_f = 0,6$ ) proporcionando el producto final (6r-2) (80 mg, rendimiento aislado del 66%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H) 7,21-7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d(t), J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,3 (s, 9H); EM (ESI) m/z 563,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93**Preparación de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-2)

5

En las figuras 43A-B se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2.

10 Etapa A: 1-Alil-5-bromo-1H-indazol (1s): Se calentaron 5-bromoindazol (Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:1153-1156 (2001)) (3,94 g, 20,0 mmol), bromuro de alilo (2,6 ml, 30 mmol) y carbonato de potasio (4,15 g, 30,0 mmol) en DMF (25 ml) a 100°C durante 18 horas. Se enfrió la reacción, se filtró a través de Celite, y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se concentró la disolución casi hasta sequedad y entonces se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 7%/hexanos) proporcionando el isómero N1 (que eluye más rápido) 1-alil-5-bromo-1H-indazol (1s) (1,7 g, rendimiento del 36%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 10,2,1,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,01-5,00 (m, 2H); EM (ESI+) m/z 237, 239 (M+H, patrón de Br) detectado; HPLC (del 5 al 95%) 2,98 min.

20 Etapa B: 3-(5-Bromoindazol-1-il)-propan-1-ol (2s): Se disolvió 1-alil-5-bromo-1H-indazol (1s) (0,50 g, 2,1 mmol) en 2 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió lentamente una disolución de 9-BBN en THF (disolución 0,5 M, 8,9 ml, 4,4 mmol) a través de una jeringa bajo nitrógeno y agitación. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 6,5 horas. Entonces, se añadió lentamente una disolución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30% en peso de disolución; 1,4 ml) en NaOH 1 N (14 ml, 14 mmol) a la disolución. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se llevó el material bruto (2s) a la siguiente etapa sin caracterización.

30 Etapa C: 5-Bromo-1-[3-(terc-butil-difenil-silanilo)-propil]-1H-indazol (3s): Se disolvieron 3-(5-bromoindazol-1-il)-propan-1-ol (2s) bruto (2,1 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,2 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (0,58 g, 2,1 mmol) a la disolución y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron cantidades adicionales de imidazol (0,07 g, 1,0 mmol) y cloruro de terc-butildifenilsililo (0,16 g, 0,63 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O y se lavó secuencialmente con una disolución acuosa de HCl al 3% y salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano 1:6 produciendo (3s) (1,0 g, 96% a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 5H), 4,53 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,16-10 (m, 2H), 1,08 (s, 9H); HPLC (del 5 al 95%) 4,72 min.

40 Etapa D: Ácido 1-[3-(terc-butil-difenilsilanilo)-propil]-1H-indazol-5-borónico (4s): Se disolvió 5-bromo-1-[3-(terc-butildifenilsilanilo)-propil]-1H-indazol (3s) (200 mg, 0,41 mmol) en 4,0 ml de THF y se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente una disolución de n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 0,17 ml). Se agitó la disolución amarilla durante 30 minutos. Se añadió borato de trimetilo (130 mg, 1,2 mmol) y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se extinguió la reacción con 10 ml de una disolución acuosa de HCl al 0,3% y se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se diluyó la reacción con Et<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se extrajeron las fases acuosas una vez con Et<sub>2</sub>O. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó parcialmente el producto bruto sobre gel de sílice con MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo (4s) (97 mg, 52%). EM (ESI+) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (del 5 al 95%) 3,74 min. Se llevó esta mezcla a la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 Etapa E: 1-(2-Aminobencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s): Se disolvieron parcialmente 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (10s) (4,8 g, 31 mmol) y carbonildiimidazol (4,6 g, 32 mmol) en DCE (100 ml) y se calentó a 70°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se añadió 2-aminometil-fenilamina (9s) (4,2 g, 34 mmol) y se agitó la reacción 14 horas. Se concentró la reacción para eliminar el disolvente y entonces se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 N (60 ml). Se lavó la fase orgánica con NH<sub>4</sub>Cl y agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se concentró la disolución y se recristalizó en EtOAc (200 ml) proporcionando el producto deseado (5s) (4,6 g, rendimiento del 49%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

60 Etapa F: 1-(2-{1-[3-(terc-Butildifenilsilanilo)-propil]-1H-indazol-5-ilamino}-bencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s): Se suspendieron ácido borónico 4 (240 mg, 0,52 mmol), 1-(2-amino-bencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s) (170 mg, 0,58 mmol), acetato de cobre (II) (90 mg, 0,52 mmol) y 240 mg de tamices moleculares de 4 angstrom en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche mientras que se exponía al aire. Se añadió 3 ml adicionales de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró la mezcla a través de Celite y se eliminaron los productos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre

65

gel de sílice con MeOH al 2-4%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo (6s) (170 mg, rendimiento del 45%) como una brea marrón. EM (ESI+) m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (del 5 al 95%) 4,32 min.

5 Etapa G: 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (7s): Se disolvió 1-(2-[1-[3-(terc-butildifenil-silanilo)-propil]-1H-indazol-5-ilamino]-bencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s) (40 mg, 0,056 mmol) en 0,5 ml de THF y se trató con TBAF (disolución 1,0 M en THF, 0,11 ml, 0,11 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió TBAF adicional (0,3 ml, 0,3 mmol) y se agitó la reacción 2 horas adicionales. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa una vez con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice con MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo el compuesto deseado (7s) (8 mg, 30%, puro al ~ 90% mediante <sup>1</sup>H-RMN y HPLC). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,49 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); EM (APCI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (del 5 al 95%) 2,79 min.

15 Etapa H: 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-1): Se añadió anhídrido metanosulfónico (12 mg, 0,070 mmol) a una disolución de alcohol (7s) (24 mg, 0,050 mmol) y diisopropiletilamina (20 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución durante 1 hora. Se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió dimetilamina adicional (2,0 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol) y se agitó la reacción 2 días adicionales. Entonces se repartió la mezcla entre CHCl<sub>3</sub> y agua. Se extrajo la fase acuosa una vez con CHCl<sub>3</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice con MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contenía Et<sub>3</sub>N al 1% proporcionando el compuesto deseado (8s-1) (11 mg, rendimiento del 43%) como una espuma oscura. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,24 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); EM (ESI+) m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (del 5 al 95%) 2,59 min.

30 Etapa I: 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilaminopropil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-2): Se añadió anhídrido metanosulfónico (18 mg, 0,11 mmol) a una disolución de alcohol (7s) (36 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (29 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución durante 1 hora. Se añadió isopropilamina (0,13 ml, 1,50 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 60 horas. Se eliminaron los productos volátiles a vacío. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice con MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contenía Et<sub>3</sub>N al 1% y entonces sobre sílice C<sub>18</sub> con CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O produciendo el compuesto deseado (8s-2) (8 mg, rendimiento del 20%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,52 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,03 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,26 (s, 9H); EM (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC (del 5 al 95%) 2,61 min.

#### 40 Ejemplo 94

Preparación de 1-(5-terc-butil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1) y 1-[5-terc-butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2)

45 En la figura 44 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2.

50 Etapa A: 5-Metoxi-1-metil-1H-indazol (2t): Se trató una disolución de 6-metoxi-indazol (1t) (5 g, 33,75 mmol; véase Tet Lett., 43(15): 2695 (2002)) en DMF (200 ml) con carbonato de potasio (6,06 g, 43,87 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (2,33 ml, 37,12 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 110°C durante 18 horas. La CL mostró que quedaba material de partida en una cantidad minoritaria. Se añadió yoduro de metilo adicional (2,33 ml) y se continuó agitando durante 18 horas adicionales. La CL mostró una mezcla 2:1 de los isómeros alquilados en N1 con respecto a N2. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS, se evaporó a vacío y se purificó en Biotage eluyendo con hexano/Et<sub>2</sub>O 4:3, 3:1. Se evaporaron las fracciones combinadas deseadas (isómero N1) a vacío proporcionando el producto deseado (2t) como un aceite amarillo (2,57 g; 47%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 163 (M+H) detectado.

60 Etapa B: 1-Metil-1H-indazol-5-ol (3t): A una disolución de (2t) (0,99 g, 6,1 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió AlCl<sub>3</sub> (2,44 g, 18,3 mmol) a temperatura ambiente, después de eso se formó una mezcla de color púrpura. Tras reflujo durante 20 minutos, se formó una mezcla de color aceituna. Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en un baño de agua con hielo. Se recogieron los sólidos insolubles mediante filtración (398 mg). Se extrajo el filtrado con DCM, se filtró a través de papel 1 PS, se evaporó a vacío y se purificó en Biotage eluyendo con Et<sub>2</sub>O/DCM (1:9) luego (3:7) y finalmente DCM/Et<sub>2</sub>O (1:1). Se evaporaron las fracciones del producto a vacío produciendo el compuesto (3t) como una espuma marrón (122 mg). Rendimiento combinado total, 520 mg (58%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H),

7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 149 (M+H) detectado.

5 Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (4t): Se enfrió una disolución de (3t) (0,70 g, 4,74 mmol) en DMF (50 ml) hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio al 60% en peso (0,28 g, 7,11 mmol). Tras agitar a esta temperatura durante 20 minutos, se añadió el fluoruro de arilo (0,79 g, 5,69 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces se enfrió la mezcla hasta 0°C y se trató con agua (50 ml), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 10 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a vacío para dar un aceite. Se purificó este material mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano = 2:3; cargado en una mezcla de tolueno caliente y DMF). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Se obtuvo el compuesto (4t) como cristales blancos, 1,09 g (rendimiento aislado del 86%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 268 (M+H) detectado.

15 Etapa D: Clorhidrato de 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): Se purgó con nitrógeno una disolución de (4t) (0,32 g, 1,22 mmol) en MeOH (20 ml) y se trató con catalizador de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20%/C (15% en peso, 180 mg) seguido por HCl concentrado (0,3 ml, 3,6 mmol). Tras purgar adicionalmente con nitrógeno, se colocó un globo que contenía hidrógeno sobre la parte superior del matraz. Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 20 horas, la CL indicó que no había más material de partida presente. Se filtró el catalizador a través de una capa de gel de sílice/Celite/arena y se lavó con MeOH. Se evaporó el disolvente a vacío y se coevaporó el residuo del éter. Se almacenó la espuma amarilla pálida resultante (5t) bajo N<sub>2</sub>, 0,34 g (rendimiento aislado del 91%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 272 (M+H) detectado.

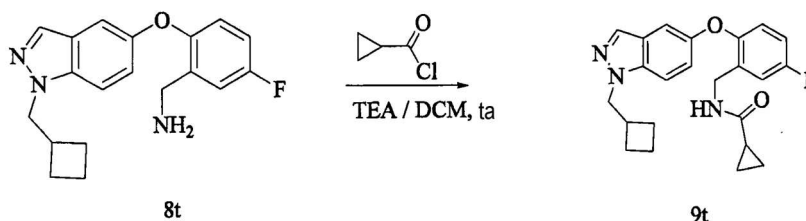
25 Etapa E: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1): Se trató una disolución de (5t) (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) con el correspondiente carbamato (6t-1) (100 mg, 0,25 mmol) seguido por DIEA (99 µl, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas bajo purga de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS y se evaporó a vacío para dar un aceite que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM/Et<sub>2</sub>O 10:1. Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío proporcionando el compuesto deseado (7t-1) como un aceite amarillo pálido (80 mg; rendimiento aislado del 67%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 527 (M+H) detectado.

35 Etapa F: 1-[5-terc-Butil-2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2): Se trató una disolución de (5t) (74 mg, 0,57 mmol) en DMF (1 ml) con el correspondiente carbamato (6t-2) (110 mg, 0,25 mmol) seguido por DIEA (99 µl, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS y se evaporó a vacío para dar un aceite que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM/Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío proporcionando el compuesto deseado (7t-2) como un aceite amarillo pálido (80 mg; rendimiento aislado del 64%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 547 (M+H) detectado.

45 De manera similar se sintetizaron los siguientes compuestos.

### Ejemplo 95

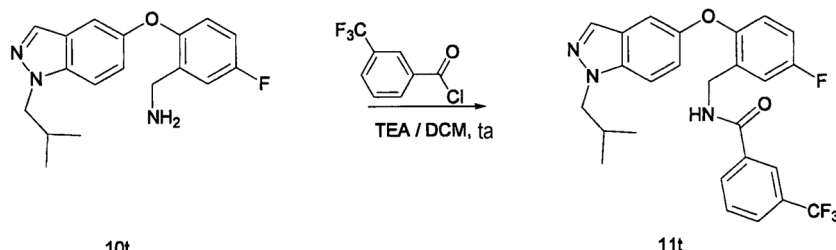
50 Preparación de 2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol)-5-fluorobencilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (9t)



55 Se trató una disolución de (8t) (20 mg, 0,06 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en DCM (0,5 ml) con base (13 ml, 0,09 mmol) seguido por cloruro de ciclopropanocarboxilo (6 µl, 0,07 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío produciendo el producto (9t) como un aceite amarillo pálido, 10,2 mg (rendimiento aislado del 42%). EM (ESI+) m/z 394 (M+H) detectado.

**Ejemplo 96**

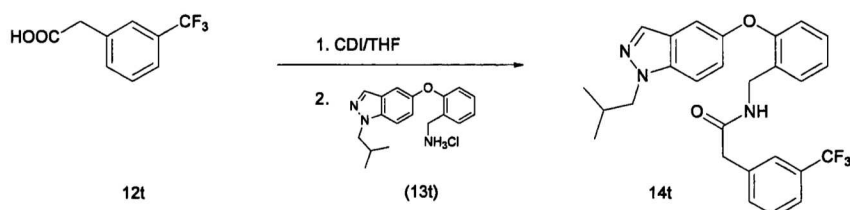
Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-trifluorometil-benzamida (11t)



5 Se trató una disolución de compuesto (10t) (14 mg, 0,05 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en DCM (0,5 ml) con base (11  $\mu$ l, 0,06 mmol) seguido por cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (12 mg, 0,075 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y entonces se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío produciendo el producto (11t) como un aceite amarillo, 16,6 mg (rendimiento aislado del 53%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); EM (ESI+) m/z 468 (M+H) detectado.

**Ejemplo 97**

Preparación de N-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida (14t)

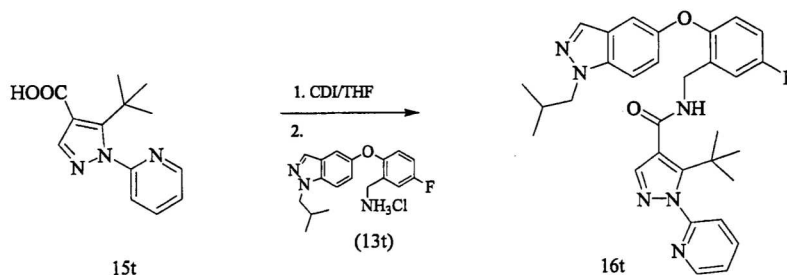


Preparación de N-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida (14t)

20 Se trató una disolución de ácido (3-trifluorometilfenil)acético (12t) (10 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 ml) con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,055 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, se añadió la bencilamina (13t) (17 mg, 0,05 mmol; preparada como en el ejemplo 94, etapas A-E) a temperatura ambiente. Se continuó con la agitación durante 18 horas adicionales. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a DCM y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío produciendo el producto (14t) como un aceite amarillo pálido (10 mg; rendimiento aislado del 42%). EM (ESI+) m/z 482 (M+H) detectado.

**Ejemplo 98**

Preparación de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamida del ácido 5-terc-butil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (16t)



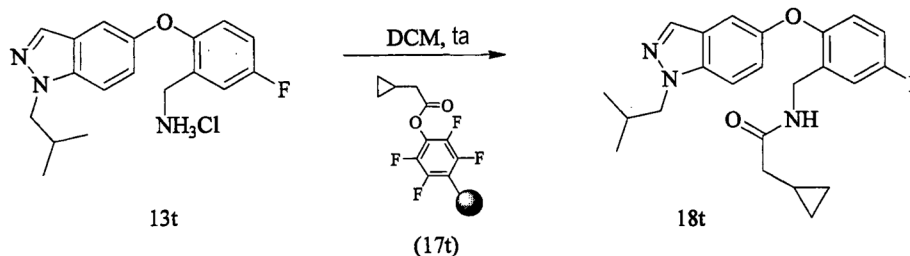
35 Se trató una disolución de ácido 5-terc-butil-1-piridin-2-il-1H-pirazol-4-carboxílico (15t) (12 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, se añadió bencilamina (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el ejemplo 94, etapas A-E) a temperatura ambiente. Se continuó con la agitación durante 18 horas adicionales. Se evaporó el disolvente a vacío y se llevó el residuo a DCM y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-10% en DCM. Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío produciendo el



producto (16t) como un aceite amarillo, 5,2 mg (rendimiento aislado del 23%). EM (ESI+) m/z 541 (M+H) detectado.

### Ejemplo 99

Preparación de 2-ciclopropil-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-acetamida (18t)

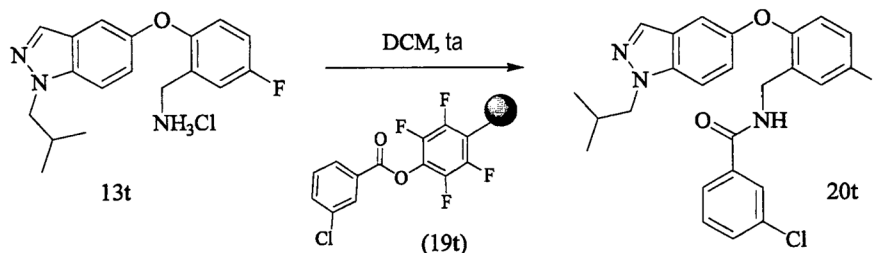


Se añadió una disolución de compuesto (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en DCM (0,5 ml) al correspondiente ácido TFP (17t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 horas. Se lavó la resina con DCM. Se concentraron los filtrados combinados a vacío y se purificaron en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío produciendo el producto (18t) como un aceite amarillo (12,6 mg; rendimiento aislado del 66%). EM (ESI+) m/z 400 (M+H) detectado.

10

### Ejemplo 100

Preparación de 3-cloro-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]benzamida (20t)

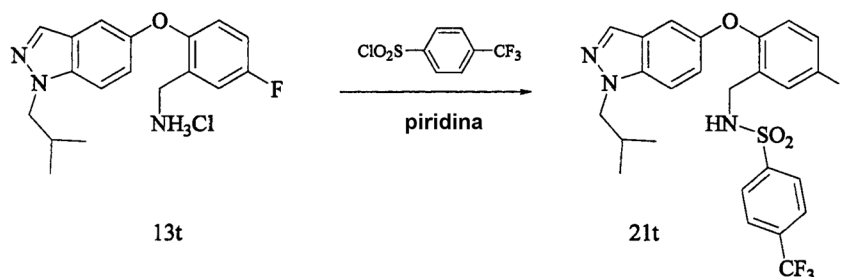


Se añadió una disolución de (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en DCM (0,5 ml) al correspondiente ácido TFP (19t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 18 horas. Se lavó la resina con DCM. Se concentraron los filtrados combinados a vacío y se purificaron en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío proporcionando el producto (20t) como un aceite amarillo (14,4 mg; rendimiento aislado del 66%). EM (ESI+) m/z 452 (M+H) detectado.

20

### Ejemplo 101

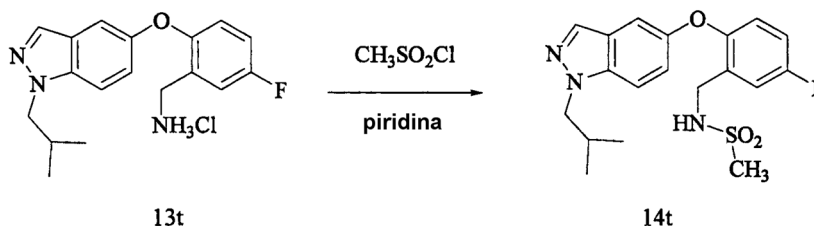
Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (21t)



Se trató una disolución de compuesto (13t) (15 mg, 0,04 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en piridina (0,5 ml) con cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (13 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, se llevó a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS, se concentró a vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío proporcionando el producto (21t) como un aceite amarillo, 15,6 mg (rendimiento aislado del 70%). EM (ESI+) m/z 522 (M+H) detectado.

30

35

**Ejemplo 102**Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-metanosulfonamida (22t)

5 Se trató una disolución de compuesto (13t) (15 mg, 0,043 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-E) en piridina (0,5 ml) con cloruro de metanosulfonilo (4  $\mu$ l, 0,05 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, se llevó a DCM y se lavó con HCl 1 N. Se filtró la fase orgánica a través de papel 1 PS, se concentró a vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con DCM-Et<sub>2</sub>O (10:1). Se evaporaron las fracciones deseadas a vacío para dar un aceite amarillo (22t), 13,1 mg (rendimiento aislado del 78%). EM (ESI+) m/z 392 (M+H) detectado.

**Ejemplo 103** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (26t)

En la figura 45 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26t.

20 Etapa A: 5-Fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (23t): Se disolvieron 2,5-difluorobenzonitrilo (14,9 g, 107 mmol) y alcohol bencílico (11,1 ml, 11,6 g, 107 mmol) en DMF (330 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 6,40 g, 161 mmol) a la disolución a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C y se añadió gradualmente agua (330 ml) a la disolución. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo 3 veces con 500 ml de Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica combinada con 100 ml de agua dos veces, salmuera una vez, entonces se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se concentró la disolución a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido bruto. Se disolvió el sólido bruto en MeOH (500 ml). A la disolución se le añadió paladio al 10% sobre carbono activado bajo una atmósfera de nitrógeno. Reemplazando el gas nitrógeno por gas hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (si la reacción no avanzó en 30 minutos, se retiró mediante filtración el paladio sobre carbono y se ajustó de nuevo). Tras 2 horas de agitación, se retiró mediante filtración el paladio sobre carbono y se lavó con MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido. Se recristalizó el sólido en tolueno caliente (100 ml) mediante la adición de hexano (10 ml) seguido por enfriamiento hasta 0°C. Se lavaron las agujas blancas obtenidas con una mezcla 1:1 de tolueno y hexano (7,23 g, rendimiento del 49%). Se concentraron las aguas madre y se purificaron sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano (2:3-1:1) produciendo el compuesto deseado (23t) (6,94 g, rendimiento del 47%). Total 14,2 g (rendimiento del 96%) a lo largo de 2 etapas.

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J=8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H) ppm.

40 Etapa B: 5-Fluoro-2-(3-metil-4-nitrofenoxi)-benzonitrilo (24t): Se disolvieron el producto intermedio (23t) (10,0 g, 72,9 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzono (13,6 g, 87,5 mmol) y carbonato de potasio (11,1 g, 80,2 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 400 ml), y entonces se calentó la mezcla hasta 100°C con agitación vigorosa. Tras 16 horas de agitación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se añadieron 400 ml de agua a la mezcla. Se extrajo la mezcla tres veces con 500 ml de Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica combinada tres veces con 100 ml de agua y una vez con salmuera. Entonces se secó la disolución sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido bruto naranja obtenido con 100 ml de hexano calentado (aproximadamente a 50°C) y adicionalmente, con 400 ml de hexano (sin calentar) produciendo un sólido amarillo pálido (16,4 g). Se concentró el filtrado naranja y se purificó el residuo sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano (1:4 - 1:3) produciendo un sólido ligeramente naranja que se lavó con una mezcla de Et<sub>2</sub>O y hexano (1:3) (1,2 g). Se combinaron dos lotes de sólido amarillo pálido produciendo el compuesto (24t) (17,6 g, rendimiento del 89%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 2,62 (s, 3H) ppm.

55 Etapa C: 2-(4-Amino-3-metilfenoxi)-5-fluorobenzonitrilo (25t): Se suspendieron el producto intermedio (24t) (14,3 g, mmol) y polvo de zinc (17,2 g, 263 mmol) en disolvente mixto de MeOH/THF (1:1, 125 ml) y se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (125 ml). La mezcla de reacción se volvió caliente. Hubo un cambio obvio en la suspensión de zinc. Se finalizó la reacción en 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de sílice y se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto (25t) era bastante puro en los espectros de RMN. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  7,83 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, J =

8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm.

5 Etapa D: 5-Fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (26t): Se disolvieron el producto intermedio (25t) (13,2 g, 54,5 mmol) y  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  en 550 ml de disolvente mixto de AcOH y agua (2:1) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron HCl concentrado (12 N, 23 ml, 272 mmol) y  $\text{NaNO}_2$  (4,14 g, 59,9 mmol) a la disolución a 0°C, entonces se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó. Tras 3 horas de agitación, se concentró la disolución a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno 4 veces hasta sequedad obteniendo un sólido bruto amarillo pálido. Se disolvió el sólido en 600 ml de EtOAc y se añadió KOAc a la disolución y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente. En 30 minutos, la disolución amarilla se volvió naranja y se agitó adicionalmente. 10 Tras agitar durante la noche, se filtró la suspensión naranja y se lavó con EtOAc unas cuantas veces para proporcionar 1000 ml de volumen total. Se transfirió la disolución orgánica a un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. Se purificó el sólido naranja bruto obtenido sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2-1:1) produciendo un sólido naranja (13,2 g), que se lavó con tolueno. Se concentró la disolución de tolueno de color naranja y se lavó con tolueno de nuevo. La repetición del mismo lavado con tolueno proporcionó el compuesto (26t) como un sólido de color ligeramente naranja (11,7 g, rendimiento del 84% a lo largo de 2 etapas).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 3,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 9,4, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H) ppm.

## 20 Ejemplo 104

Preparación de 3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (28t)

25 En la figura 46 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t.

Etapa A: Clorhidrato de 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): Se disolvió el producto intermedio (4t) (1,13 g, 4,23 mmol; preparado como en el ejemplo 94, etapas A-C) en metanol (50 ml) y se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (0,50 g, 0,71 mmol) a la disolución bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la adición de HCl concentrado (12 N, 5,0 ml, 60 mmol), se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche (18 horas). Se filtró la mezcla y se lavó el hidróxido de paladio con MeOH. Tras evaporar, se formó una mezcla azeotrópica del residuo bruto con una mezcla de tolueno y EtOH hasta sequedad para proporcionar el compuesto (5t) como un polvo blanco (1,29 g, rendimiento del 99%)  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (a, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 74,8, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 195,1, 4,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H) ppm.

40 Etapa B: Éster terc-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-carbámico (26t): Se disolvió el producto intermedio (5t) (134 mg, 0,43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se añadieron diisopropiltilamina (151  $\mu\text{l}$ , 112 mg, 0,87 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (94,7 mg, 0,43 mmol) a la disolución. Tras agitar durante la noche (12 horas), se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl 0,2 N (5 ml),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (5 ml) y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida obteniendo un aceite bruto amarillo, que se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) obteniendo el producto (26t) como un aceite incoloro (150 mg, rendimiento del 93%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,87 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,35 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H) ppm.

50 Etapa C: Éster terc-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-metilcarbámico (27t): Se disolvió el producto intermedio (26t) (50 mg, 0,135 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron hidruro de sodio (al 60%, 8,1 mg, 0,20 mmol) y yoduro de metilo (42  $\mu\text{l}$ , 95,5 mg, 0,67 mmol) a la disolución a 0°C y entonces se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 1 hora de agitación, se vertió la mezcla en una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo 3 veces con 30 ml de éter. Se lavó la fase orgánica combinada con 5 ml de agua dos veces y salmuera una vez, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo amarillo pálido sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) obteniendo el compuesto (27t) como un aceite incoloro (52 mg, cuantitativo).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 0,4H), 7,33 (s, 0,6H), 7,11 (s, 0,6H), 7,08 (s, 1,4H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 1), 6,81-6,73 (m, 1H), 4,49 (s, 0,8H), 4,45 (s, 1,2H), 4,04 (s, 3H), 2,89 (s, 1,8H), 2,85 (s, 1,2H), 1,45 (s, 3,6H), 1,41 (s, 5,4H) ppm.

60 Etapa D: 3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metil-urea (28t): Se disolvió el producto intermedio (27t) (52 mg, 0,135 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y se añadió TFA (1 ml) a la disolución a temperatura ambiente. Tras 1 hora de agitación, se evaporó la disolución de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el aceite amarillo pálido bruto en DMA (2 ml). Se añadieron el carbamato (6t-1) y diisopropiltilamina a la disolución y se calentó hasta 80°C en un tubo sellado. Tras 16 horas de agitación, se diluyó la mezcla de reacción con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) y se lavó con 5 ml de agua tres veces y salmuera una vez, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano 1:1) obteniendo el compuesto (28t) como una espuma blanca (63,8 mg,

rendimiento del 87% a lo largo de 2 etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

## 5 Ejemplo 105

Preparación de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-15-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxil-bencil)-1-metilurea (32t)

10 En la figura 47 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 32t.

Etapa A: [5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-(4-metoxibencil)-amina (29t): Se disolvió el producto intermedio (5t) (136 mg, 0,442 mmol; preparado como en el ejemplo 106, etapa A) en EtOAc (100 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y entonces se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida obteniendo la amina libre. Se disolvió la amina libre en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se añadió p-anisaldehído a la disolución a temperatura ambiente. Tras 2 horas de agitación, se evaporó la disolución a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio a la disolución a 0°C. Tras 40 minutos de agitación a 0°C, se extinguió la mezcla de reacción con varias gotas de ácido acético a 0°C, entonces se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó obteniendo un aceite bruto, que se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) con Et<sub>3</sub>N al 1% produciendo el compuesto (29t) como un aceite incoloro (139 mg, rendimiento del 80%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 2H) ppm.

25 Etapa B: 3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-(4-metoxibencil)-urea (30t): Se disolvieron el producto intermedio (29t) (135 mg, 0,354 mmol), carbamato de tricloroetilo (6t-1) (154 mg, 0,379 mmol) y diisopropilamina (120 µl, 89 mg, 0,69 mmol) en DMA (5 ml) y se calentó hasta 80°C. Tras 12 horas de agitación a 80°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con 5 ml de agua tres veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el aceite bruto obtenido sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) produciendo el compuesto (30t) como un aceite incoloro (180 mg, rendimiento del 83%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,07-6,95 (m, 8H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

40 Etapa C: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-(4-metoxibencil)-1-metil-urea (31t): Se disolvió el producto intermedio (30t) (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron hidruro de sodio (al 60% en aceite, 14 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (73,8 µl, 168 mg, 1,19 mmol) a la disolución a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de 5 ml de agua a 0°C, y entonces se extrajo tres veces con 50 ml de Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica combinada con 5 ml de agua dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) obteniendo el compuesto (31t) como un producto amorfo amarillo pálido (134 mg, rendimiento del 87%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 7,00-6,81 (m, 6H), 6,80-6,60 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm.

50 Etapa D: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (32t): Se disolvió el producto intermedio (31t) (85 mg, 0,131 mmol) en 5 ml de disolución de anisol al 2% (v/v) en ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tras evaporar, se disolvió el residuo bruto en EtOAc (80 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el aceite bruto obtenido sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) obteniendo el compuesto (32t) como un producto amorfo blanco (68,6 mg, rendimiento del 99%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,20-6,96 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,31 (t, J=6,3 Hz, 0,8 H), 5,17 (t, J=6,3 Hz, 0,2H), 4,48-4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (s, 2,4H), 2,32 (s, 0,6H), 1,36 (s, 1,8H), 1,29 (s, 7,2H) ppm.

## 60 Ejemplo 106

Preparación de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u)

65 En la figura 48 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u.

Etapa A: 5-Fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (23t): Se disolvieron 2,5-difluorobenzonitrilo (14,9 g, 107 mmol) y alcohol bencílico (11,1 ml, 11,6 g, 107 mmol) en DMF (330 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 6,40 g, 161 mmol) a la disolución a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió la disolución de reacción hasta 0°C y se añadió gradualmente agua (330 ml) a la disolución. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo tres veces con 500 ml de Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica combinada dos veces con 100 ml de agua, salmuera una vez, entonces se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se concentró la disolución a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido bruto. Se disolvió el sólido bruto en MeOH (500 ml). A la disolución se le añadió paladio al 10% sobre carbono activado bajo una atmósfera de nitrógeno. Reemplazando el gas nitrógeno por gas hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (si la reacción no avanzó en 30 minutos, se retiró mediante filtración el Pd/C y se ajustó la reacción de nuevo). Tras 2 horas de agitación, se retiró mediante filtración el paladio sobre carbono y se lavó con MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido. Se recristalizó el sólido en tolueno caliente (100 ml) mediante la adición de hexano (10 ml) seguido por enfriamiento hasta 0°C. Se lavaron las agujas blancas obtenidas con una mezcla 1:1 de tolueno y hexano (7,23 g, rendimiento del 49%). Se concentraron las aguas madre y se purificaron sobre gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano (2:3-1:1) produciendo el compuesto deseado (23t) (6,94 g, rendimiento del 47%). Total 14,2 g (rendimiento del 96%) a lo largo de 2 etapas. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J=8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H) ppm.

Etapa B: 5-Fluoro-2-(4-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (1u): Se disolvieron el producto intermedio (23t) (1,78 g, 13,0 mmol), 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (2,31 g, 13,0 mmol) y carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol) en DMF (120 ml). Cuando se calentó la mezcla hasta 60°C, la disolución incolora devino azul en 10 minutos. Tras 16 horas de agitación a 60°C, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con 100 ml de Et<sub>2</sub>O. Se retiró el precipitado inorgánico mediante filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se transfirió la disolución orgánica combinada (total de 600 ml) a un embudo de decantación y se lavó con 60 ml de agua tres veces y con salmuera una vez. Se secó la disolución sobre MgSO<sub>4</sub> y entonces se concentró a presión reducida obteniendo un sólido marrón bruto. Se disolvió el sólido bruto en MeOH (240 ml). A la disolución se le añadió paladio al 10% sobre carbono activado bajo atmósfera de nitrógeno. Reemplazando el gas nitrógeno por gas hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (si la reacción no avanzó en 30 minutos, se retiró mediante filtración el Pd/C y se ajustó la reacción de nuevo). Tras 1,5 horas de agitación, se retiró mediante filtración el paladio sobre carbono y se lavó con MeOH. Se concentró la disolución a presión reducida obteniendo un sólido amarillo pálido. Se purificó el compuesto bruto sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1/1-3/2) produciendo (1u) como un sólido blanco (2,21 g, rendimiento del 70% a lo largo de 2 etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (s, 1H), 7,33 (ddd; J = 7,8, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,23 (s, 0H), 7,15 (ddd, J = 9,3, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,22 (s, 3H) ppm.

Etapa C: 5-Fluoro-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (2u): Se disolvieron el producto intermedio (1u) (0,25 g, 1,03 mmol) y NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (0,22 g, 2,06 mmol) en 10 ml de disolvente mixto de AcOH/agua (2:1) y se enfrió hasta 0°C, y estuvo seguido por la adición de HCl concentrado (0,43 ml, 5,16 mmol) y se añadió NaNO<sub>2</sub> (0,078 g, 1,13 mmol) a la disolución a 0°C. El color de la disolución devino inmediatamente amarillo a medida que se añadió nitrato de sodio. Entonces se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno tres veces para retirar el agua, proporcionando un sólido bruto amarillo pálido. Se disolvió el sólido en 10 ml de EtOAc y se añadió KOAc a la disolución. El color de la suspensión se volvió en naranja intenso en 30 minutos y entonces se agitó una hora adicional. Se retiró la sal inorgánica blanca mediante filtración y se lavó con EtOAc. Se diluyó el filtrado combinado con EtOAc hasta un volumen total de 100 ml y se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó obteniendo un sólido de color naranja intenso. Se purificó el sólido bruto sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) produciendo un sólido de color amarillo anaranjado (2u) (0,23 g, rendimiento del 88% a lo largo de 2 etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H) ppm.

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (3u): Se disolvió el producto intermedio (2u) (0,23 g) en DMF (9 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,054 g, 1,36 mmol) y yoduro de metilo (0,28 ml, 642 mg, 4,52 mmol) a la disolución a 0°C y entonces se agitó la mezcla de reacción durante una hora a 0°C. Se extinguió la mezcla con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 30 ml de éter. Se lavó la fase orgánica combinada con 5 ml de agua dos veces y salmuera una vez, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite bruto sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) produciendo un aceite incoloro (3u) (0,124 g, rendimiento del 51%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 4,17 (s, 3H) ppm.

Etapa E: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u): Se disolvió el producto intermedio (3u) en 10 ml de MeOH, y entonces HCl concentrado (12 N, 1,0 ml, 12 mmol) y se añadió paladio al 10% sobre carbono activado a la disolución. Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno. Tras 24 horas de agitación, se retiró mediante filtración el paladio sobre carbono activado y se concentró el filtrado a presión reducida. Se formó una mezcla azeotrópica del residuo obtenido con una mezcla de tolueno y etanol un par de veces hasta sequedad produciendo la sal de clorhidrato bruta de la amina. Se disolvió la sal bruta en 5 ml de

DMF. Se añadieron diisopropiletilamina y carbamato de tricloroetilo a la disolución y se calentó hasta 80°C. Tras 16 horas de agitación, se eliminó mediante evaporación la DMF a presión reducida y se diluyó el residuo con 50 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el aceite bruto resultante mediante CCF preparativa con EtOAc/hexano (2:1) y entonces el 100% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo un aceite incoloro (4u) (9,0 mg, rendimiento del 4%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,91 (td, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,46 (a, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (s, 9H) ppm.

## 10 Ejemplo 107

Preparación de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v) y 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (8v)

15

En la figura 49 se muestra el esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 7v y 8v.

Etapa A: 5-Fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v): Se combinaron 3-metil-benzo[d]isoxazol-6-ol (1v) (referencia para síntesis, véase Indian J. Chem. Sect.B; 19:571-575 (1980)) (1,58 g, 10,6 mmol) y 2,5-difluorobenzonitrilo (2v) (1,47 g, 10,6 mmol) con carbonato de potasio (1,46 g, 10,6 mmol) en 15 ml de DMA seca. Se calentó la reacción en un baño a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la reacción y se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó tres veces con agua, NH<sub>4</sub>Cl, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la disolución orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 70-80%/hexano) proporcionando el compuesto (3v) (1,65 g, rendimiento del 58%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); EM (ESI+) m/z 269 (M+H) detectado.

Etapa B: 2-(3-Bromometilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-5-fluorobenzonitrilo (4v): Se combinaron 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v), (0,87 g, 3,2 mmol), N-bromosuccinimida (0,82 g, 4,6 mmol), peróxido de benzoílo (0,12 g, 0,49 mmol) y o-diclorobenceno (6 ml) en un tubo de presión de 15 ml. Se agitó la mezcla y se calentó en un baño a 150°C. Tras 2,5 horas se enfrió la reacción y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 70%/hexanos) proporcionando el compuesto (4v) (0,29 g, rendimiento del 26%) más material de partida recuperado (3v) (0,57 g, 65%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,72 (s, 2H).

Etapa C: 5-Fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (5v): Se disolvió 2-(3-bromometilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-5-fluorobenzonitrilo (4v) (0,295 g, 0,850 mmol) en diclorometano y se añadió gota a gota pirrolidina (0,18 g, 2,5 mmol). Tras 2 horas, se concentró la reacción y se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y EtOAc (30 ml). Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc y se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) proporcionando el compuesto (5v) (0,27 g, 94%) que se utilizó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,82 (s, 4H); EM (ESI+) m/z 338 (M+H) detectado.

Etapa D: 5-Fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v): Se disolvió 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (5v) (0,20 g, 0,59 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de hidruro de litio y aluminio en THF (1,0 ml, 1,0 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 1 h, se enfrió la reacción hasta 0°C y se añadió una porción adicional de LAH en THF (0,9 ml, 0,9 mmol). Se dejó agitar la reacción durante 20 minutos. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición en porciones de sulfato de sodio decahidratado a 0°C hasta que se cesó el desprendimiento de gas. Se añadió THF y se filtró la mezcla a través de Celite y se eluyó con EtOAc. Se concentró la disolución proporcionando 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v) (0,15 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (APCI+) m/z 342 (M+H) detectado.

Etapa E: 1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v): Se combinaron 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina, (6v) (50 mg, 0,15 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (a), (68 mg, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) y se calentó a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH al 4%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N al 0,5%) proporcionando 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v) (30 mg, 39%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79, (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03-6,80 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,61 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,26 (s, 9H); EM (APCI+) m/z 521 (M+H) detectado; HPLC (del 5 al 95%) 2,61 min.

Etapa F: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]urea (8v): Se combinaron 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v) (50 mg, 0,15 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (b) (75 mg, 0,18 mmol) y

diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) y se calentó a 85°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc a del 40 al 60%/hexanos/Et<sub>3</sub>N al 0,25%) proporcionando 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (8v) (30 mg, rendimiento del 34%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02-6,88 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,30 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,80 (s, 4H), 1,32 (s, 9H); EM (ESI+) m/z 597 (M+H) detectado; HPLC (del 5 al 95%) 2,93 min.

### Ejemplo 108

#### Preparación de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (10v)

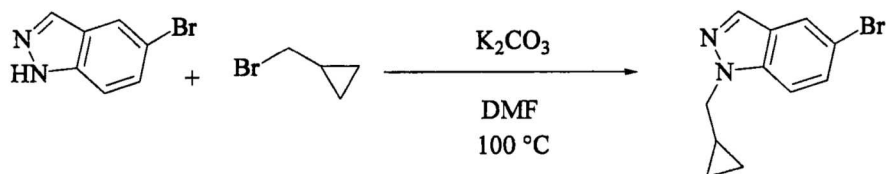
En la figura 50 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10v.

Etapa A: 5-Fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)bencilamina (9v): Se disolvió 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v) (84 mg, 0,31 mmol; preparado tal como se describe en el ejemplo 108) en THF (3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de hidruro de litio y aluminio en THF (0,35 ml, 0,35 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 1 hora, se extinguió la reacción mediante la adición en porciones de sulfato de sodio decahidratado a 0°C hasta que se cesó el desprendimiento de gas. Se añadió THF y se filtró la mezcla a través de Celite y se eluyó con EtOAc. Se concentró la disolución proporcionando el producto bruto (9v) (66 mg) que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa B: 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (10v): Se combinaron 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (9v) (60 mg, 0,22 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (12v) (89 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 75°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc a del 30 al 40%/hexanos) proporcionando el compuesto (10v) (90 mg, rendimiento del 77%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02-6,88 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); EM (ESI+) m/z 528 (M+H) detectado; HPLC (del 5 al 95%) 3,49 min.

### Ejemplo 109 (no incluido dentro del alcance de la invención)

#### Preparación de 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol



A una disolución de 5-bromoindazol (15 g, 76,1 mmol) y (bromometil)ciclopropano (8,12 ml, 83,7 mmol) en 75 ml de DMF, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 g, 114,0 mmol). Se calentó la mezcla hasta 105°C. Tras 24 horas, todavía se observaba material de partida. Se añadió (bromometil)ciclopropano adicional (5,7 ml, 57,0 mmol) y se calentó la reacción hasta 105°C durante 24 horas adicionales. Se observó de nuevo 5-bromoindazol de modo que se añadió (bromometil)ciclopropano adicional (4 ml, 38 mmol) y se calentó la reacción a 95°C durante 48 horas adicionales. Tras desaparecer el 5-bromoindazol, se vertió la mezcla de reacción sobre DCM/salmuera. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x) y se comprobó mediante CCF. No se observó ningún producto en la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (2x) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, se concentró el filtrado y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía con hexano/EtOAc 9,5:0,5 proporcionando 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol (8,74 g, rendimiento aislado del 45%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,61, 1,57 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 0,62 - 0,55 (m, 2H), 0,43 - 0,37 (m, 2H); EM (APCI+) se detectó m/z 251/253 (M/M+2H, 1:1).

### Ejemplo 110 (no incluido dentro del alcance de la invención)

#### Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (17d)

En la figura 51 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17d según este ejemplo.

Etapa A: 1,2-Dibromo-4-metil-5-nitrobenceno: Se añadió gota a gota 3,4-dibromotolueno (108,11 ml, 800 mmol) a lo largo de 4 horas a ácido nítrico (al 90%, 280 ml, 6000 mmol) que se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación mecánica. Se mantuvo la temperatura interna de la mezcla por debajo de 10°C durante la

adición y se agitó durante 1 hora a 0°C tras completarse la adición. Se añadió gota a gota agua (840 ml) a la mezcla manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Se recogió el producto bruto mediante filtración y se lavó con agua (5 X 500 ml) para eliminar el exceso de ácido nítrico. Se secaron los sólidos a alto vacío y se purificaron mediante recristalización en etanol (800 ml) produciendo 180,9 g (rendimiento del 77%) del producto deseado como un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,55 (s, 3H)

Etapa B: 1-Bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-4-metil-5-nitrobenceno: Se calentó una mezcla de 1,2-dibromo-4-metil-5-nitrobenceno (84,3 g, 286 mmol), 2,4-difluorofenol (37,2 g, 286 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,5 g, 315 mmol) hasta 100°C durante 45 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se almacenó en un refrigerador a 5°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en 1200 ml de agua con hielo de una vez. Se recogió el sólido húmedo resultante, se trituró parcialmente, y se agitó en 900 ml de H<sub>2</sub>O durante 45 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración y se aclaró con 700 ml de agua en porciones. Se secó el sólido resultante a alto vacío durante la noche produciendo 93,5 g de un sólido marrón (rendimiento del 95%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Etapa C: 5-Bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilfenilamina: Se disolvió 1-bromo-2-(2,4-difluoro-fenoxi)-4-metil-5-nitrobenceno (87,0 g, 253 mmol) en THF (300 ml) y se diluyó con MeOH (900 ml). Se añadió polvo de zinc (82,7 g, 1,26 mol) y se añadió lentamente 1 l de NH<sub>4</sub>Cl saturado de modo que la temperatura de reacción nunca superase los 42°C. Se agitó mecánicamente la reacción de manera vigorosa durante 16 horas. Se filtró la reacción a través de Celite y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo. Entonces se concentró el filtrado con 1,2 l de NH<sub>4</sub>OAc saturado. Cuando se eliminó el THF/MeOH, se recogieron los sólidos y se lavaron con agua. Entonces se agitaron los sólidos en 1 l de agua durante 30 min., luego se recogieron a través de filtración y se aclararon con agua (1 l) en tres porciones. Se secó el sólido resultante a alto vacío durante 48 horas produciendo 64 g del producto deseado (rendimiento del 81%). EM (ESI +) m/z 314,316 (M+1, patrón de Br) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,57 (s a., 2H), 2,08 (s, 3H).

Etapa D: 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol (14d):

Tetrafluoroborato de 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilbencenodiazonio: Se disolvió 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilfenilamina (30,0 g, 96 mmol) en AcOH/H<sub>2</sub>O 2:1 (960 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (20,0 g, 191 mmol) y se enfrió la mezcla hasta 3°C (-30 min). Entonces se añadió HCl concentrado (40 ml) de una vez y se calentó la mezcla hasta 6°C. Se enfrió la mezcla hasta 2°C y entonces se añadió NaNO<sub>2</sub> (7,25 g, 105 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en el baño de hielo durante 5 minutos y entonces se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno (3 X 400 ml). Se utilizó el material bruto (tetrafluoroborato de 5-bromo-4-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-bencenodiazonio) en la siguiente reacción sin purificación adicional.

6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol: Se suspendió el tetrafluoroborato de 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metil-bencenodiazonio bruto en acetato de etilo (650 ml) y se trató con 10 equivalentes de KOAc. Se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y entonces se filtró y se diluyó hasta un volumen total de 1 l con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> saturado/salmuera (800 ml, 1:1). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (400 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un sólido marrón (31 g, rendimiento del 99%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,55 (s a., 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H).

Etapa E: 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d): Se disolvió 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol (60,0 g, 185 mmol) en DMF y se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76,5 g, 554 mmol) y con bromuro de isobutilo (126,4 g, 923 mmol). Se agitó la mezcla y se calentó hasta 80°C durante 16 horas. Se añadieron 15 g adicionales de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó vigorosamente la mezcla durante 24 horas más. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se disolvió en éter (1 l). Se lavó la mezcla con salmuera/agua 1:5 (2 X 600 ml). Se extrajeron las fases acuosas con éter (300 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el producto bruto en Biotage Flash 75 en dos lotes (aproximadamente de 35 g cada uno) eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. Los productos purificados combinados produjeron 30,1 g del producto deseado como un sólido (rendimiento del 43%). EM (ESI +) m/z 381, 383 (M+1, patrón de Br) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,12 (d, 2H), 2,34 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Etapa F: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (16d): Se disolvieron 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (31,2 g, 82 mmol) y Cu(I)CN (13,9 g, 156 mmol) en DMA y se desgasificó con nitrógeno a vacío. Se calentó la mezcla de reacción hasta 150°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo antes de lavar dos veces con NH<sub>4</sub>OH 7 M. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se desgasificaron con nitrógeno antes de que se secasen sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el producto bruto eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos produciendo 25,1 g de producto (rendimiento del 95%).

Etapa G: Ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d): Se suspendió 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-



isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (25,1 g, 77 mmol) en etanol (620 ml) y KOH (2,5 M, 310 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. Se diluyó la disolución acuosa resultante con agua y se lavó con éter. Se acidificó la fase acuosa con HCl concentrado hasta pH 1 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida produciendo 25,5 g del producto (rendimiento del 96%). <sup>1</sup>H-RMN (400 mHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 2,36 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

**Ejemplo 111** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de {3-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}-dimetilamina (20d)

En la figura 52 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 20d según este ejemplo.

Etapa A: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (15d; preparado según el ejemplo 110, etapas A-E): Se disolvió 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (1,36 g, 3,6 mmol) en éter seco (17,5 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,7 ml de 2,5 M en hexano) a lo largo de 10 minutos y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió gota a gota borato de trimetilo (6 ml, 53,5 mmol) a lo largo de 10 minutos y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta -10°C y se añadieron NaOH 2 N (3,6 ml) y agua (3 ml) seguido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3,6 ml) y NaOH 2 N (3,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se formó un precipitado blanco. Se añadió agua (3 ml), NaOH 4 N (4 ml) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 ml) y se agitó la mezcla durante otros 20 minutos. Entonces se diluyó la mezcla con éter y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa con éter, se acidificó y entonces se extrajo con éter (2X). Se lavaron los extractos de éter combinados con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida produciendo 0,465 g de producto (rendimiento del 41%).

Etapa B: 6-(3-Cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (19d): A una disolución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,015 g, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos antes de la adición de 1-bromo-3-cloropropano (0,01 g, 0,08 mmol) y entonces se calentó hasta 80°C durante 25 horas. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y éter y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N, agua, y salmuera. Se secó la mezcla bruta sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida produciendo el producto con una pequeña impureza. Se utilizó la mezcla bruta en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa C: {3-[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}-dimetilamina (20d): A una disolución de dimetilamina 2 N en THF (1,4 ml) se le añadió 6-(3-cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (0,019 g, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 62 horas y entonces se calentó hasta 45°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre diclorometano y NaOH 0,1 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y entonces se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla a presión reducida produciendo una mezcla bruta que se purificó mediante HPLC de fase inversa. Se concentró la fracción deseada para dar la sal de TFA (7 mg, rendimiento del 37%). EM (ESI +) m/z 404 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 mHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,11 (d, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

**Ejemplo 112** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(piperidin-4-ilmetoxi)1H-indazol (21 d)

A una disolución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,06 g, 0,19 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidin-1-carboxílico (0,08 g, 0,20 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaI (0,014 g, 0,009 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,08 g, 0,56 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 20 horas. Se diluyó la mezcla con éter y agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (2X) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla bruta a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Se concentró la fracción deseada hasta 0,037 g que entonces se trató con HCl (4 N en dioxano) durante 7 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó el producto final a alto vacío obteniendo 0,031 g de sólido (rendimiento del 37%). EM (APCI +) m/z 416(M+1) detectado.

**Ejemplo 113** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(3-piperazin-1-il-propoxi)-1H-indazol (22d)

A una disolución de 6-(3-cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (0,025 g, 0,063 mmol) y NaI (0,019 g, 0,13 mmol) en DMA (0,5 ml) y THF (5 ml) se le añadió éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (0,059 g, 0,32 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un recipiente de reacción sellado hasta 65°C durante

20 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre agua, salmuera y éter. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (2X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla bruta a presión reducida y se trató con HCl (4 N en dioxano) durante 3 horas. Se concentró la mezcla resultante y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo 0,025 g de la sal de TFA (rendimiento del 51%). EM (APCI +) m/z 445 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

**Ejemplo 114** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol (23d)

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetilmorfolin-4-carboxílico: A una disolución de (4-bencilmorfolin-2-il)-metanol (0,66 g, 3,18 mmol, Synth. Comm. 1980, 10, 59-73) en MeOH (20 ml) se le añadió anhídrido de Boc (0,83 g, 3,82 mmol) seguido por Pd/C (0,66 g, 6,20 mmol). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 60 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida produciendo el producto como aceite incoloro (0,69 g, rendimiento del 99%).

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 2-bromometilmorfolin-4-carboxílico: A una disolución enfriada (0°C) de éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetilmorfolin-4-carboxílico (1,04 g, 4,79 mmol, véase la etapa 1) en diclorometano (20 ml) se le añadió CBr<sub>4</sub> (1,98 g, 5,98 mmol). Tras agitar la mezcla durante 10 minutos, se añadió en porciones trifenilfosfina (2,20 g, 8,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 6 horas y entonces se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y entonces se diluyó con éter. Se filtró la mezcla bruta y se concentró el filtrado produciendo el producto bruto, que se cromatografió en Biotage eluyendo con diclorometano. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron produciendo 0,50 g de producto (rendimiento del 37%).

Etapa C: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol: A una disolución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,035 g, 0,11 mmol) en DMA (3,5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,11 g, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de éster terc-butílico del ácido 2-bromometilmorfolin-4-carboxílico (0,062 g, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (3X) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla bruta a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto deseado. EM (APCI +) m/z 41,8 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 0,92 (d, 6H)

**Ejemplo 115** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de 1-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol (24d)

Etapa A: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-6-oxiranilmetoxi-1H-indazol: A una disolución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,15 g, 0,47 mmol) en DMA (5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 g, 1,41 mmol). Tras agitar la mezcla durante 3 horas, se añadió 2-bromometiloxirano (0,13 g, 0,94 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con éter y agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (3X) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró el producto bruto a presión reducida y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional (0,135 g, rendimiento del 77%).

Etapa B: 1-[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol: A una disolución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-oxiranilmetoxi-1H-indazol (0,035 g, 0,093 mmol, véase la etapa 1) en MeOH (3 ml) se le añadió pirrolidina (0,007 g, 0,093 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 horas y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa produciendo el producto final como una sal de TFA (0,037 g, rendimiento del 59%). EM (APCI +) m/z 446 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 0,94 (d, 6H).

**Ejemplo 116** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación (3-dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (26d)

En la figura 53 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26d según este ejemplo.

Etapa A: Cloruro de 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonilo (25d): A una disolución enfriada (-78°C)

de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d; preparado como en el ejemplo 110, etapas A-E) (2,0 g, 5,2 mmol) en THF (50 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió n-butil-litio (1,5 ml de 2,5 M) gota a gota: Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 5 minutos y entonces se transfirió a través de cánula a una suspensión enfriada (-78°C) de SO<sub>2</sub> (0,34 g, 5,25 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas y entonces se diluyó con éter (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la suspensión a presión reducida y se agitó el residuo en un baño de hielo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (15 ml) y NCS (0,77 g, 5,8 mmol) durante 45 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3X) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución a presión reducida produciendo un líquido sumamente viscoso que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa B: (3-Dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (26d): A una disolución enfriada (0°C) de cloruro de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonilo (0,20 g, 0,50 mmol) en diclorometano bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron 3-(dimetilamino)propilamina (0,05 g, 0,50 mmol) y trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas y entonces se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y entonces se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla a presión reducida y se cromatógrafió en placas de CCF preparatoria eluyendo con diclorometano/MeOH/Et<sub>3</sub>N (95:4:1) produciendo 93 mg del producto final (rendimiento del 40%). EM (APCI -) m/z 466 detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

**Ejemplo 117** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (S)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonamido)-4-(dimetilamino)butanoato de metilo (27d)

Preparado como en el ejemplo 116, etapas A y B, sustituyendo diclorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-4-dimetilaminobutírico por 3-(dimetilamino)propilamina. Se cromatógrafió el producto bruto en placas de CCF preparatoria eluyendo con hexanos/acetato de etilo/Et<sub>3</sub>N (50:50:5) produciendo el producto final (rendimiento del 37%). MeOH/Et<sub>3</sub>N (95:4:1) produciendo 93 mg de producto final (rendimiento del 40%). EM (APCI -) m/z 523 (M-1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (dd, 6H).

**Ejemplo 118** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de [2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (28d)

Preparado como en el ejemplo 116, etapas A y B, sustituyendo 2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilamina por 3-(dimetilamino)propilamina. Se cromatógrafió el producto bruto en placas de CCF preparatoria eluyendo con hexanos/acetato de etilo/Et<sub>3</sub>N (1:1:0,1) produciendo el producto final (rendimiento del 24%). EM (APCI +) m/z 493 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

**Ejemplo 119** (no incluido dentro del alcance de la invención)

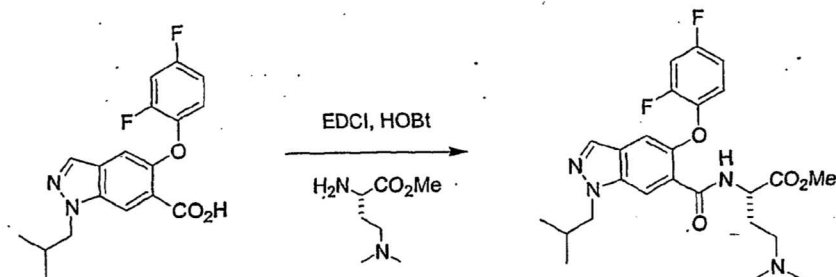
Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (29d)

Preparado como en el ejemplo 116, etapas A y B, sustituyendo 2-dimetilaminoetilamina por 3-(dimetilamino)propilamina. Se cromatógrafió el producto bruto en placas de CCF preparatoria eluyendo con hexanos/acetato de etilo/Et<sub>3</sub>N (1:1:0,1) produciendo el producto final. EM (APCI +) m/z 453 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 0,94 (d, 6H).

**Ejemplo 120** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (S)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de metilo (30d)

5



10 Etapa A: Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-butanoico: A una disolución de L-homoserina (49,9 g, 419 mmol) en NaOH 1 N (460 ml) y EtOH (400 ml) se le añadió una disolución de anhídrido de Boc (100,6 g, 461 mmol) en THF (400 ml) a lo largo de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se lavó la mezcla con éter (3 X 500 ml), se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (6 X 250 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 X 250 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida produciendo 72,6 g de sólido blanco (rendimiento del 79%).

15 Etapa B: Complejo de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-butanoico-diciclohexilamina: A una disolución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-butanoico (72,6 g, 331 mmol) en EtOH (500 ml) se le añadió gota a gota diciclohexilamina (73 ml, 364 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se concentró a presión reducida. Se secó el sólido blanco a alto vacío y entonces se trituró con éter (1000 ml). Se recogió el polvo blanco fino mediante filtración, se lavó con éter y se secó a alto vacío (125,6 g, rendimiento del 95%).

20 Etapa C: Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-4-hidroxi-butírico: A una suspensión de complejo de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-butanoico-diciclohexilamina (110 g, 275 mmol) en DMF (900 ml) se le añadió yodometano (20,5 ml, 330 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la disolución transparente a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno (5 X 200 ml). Se diluyó el residuo con agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) y se agitó durante 2 horas antes de que se separasen las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (9 X 250 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (250 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite amarillo. Se cromatografió el aceite bruto en sílice eluyendo con éter/hexanos (3:1) produciendo 53 g de aceite incoloro (rendimiento del 83%).

30 Etapa D: Éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-terc-butoxicarbonilaminobutírico: A una disolución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-4-hidroxi-butírico (28,7 g, 123 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió CBr<sub>4</sub> (51,0 g, 154 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición en porciones de trifenilfosfina (48,41 g, 185 mmol). Se continuó agitando la mezcla a 0°C durante 1 hora y entonces se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y entonces se diluyó con éter (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con éter/hexanos (1:2) produciendo 27,5 g de sólido blanco (rendimiento del 76%).

35 Etapa E: Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-4-dimetilaminobutírico: A una disolución de éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-terc-butoxicarbonilaminobutírico (27,5 g, 93 mmol) en THF (100 ml) en un recipiente de reacción de presión se le añadieron trietilamina (26 ml) y dimetilamina (93 ml de 2,0 M en THF). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 60°C durante 16 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y entonces se disolvió en diclorometano (500 ml). Se lavó la disolución con agua (3 X 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se secó el residuo a alto vacío produciendo 23,4 g de aceite amarillo (rendimiento del 97%).

40 Etapa F: Diclorhidrato de (S)-2-amino-4-(dimetilamino)butanoato de metilo: A una disolución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-4-dimetilaminobutírico (23,4 g, 90 mmol) en dioxano (100 ml) se le añadió gota a gota HCl (225 ml, 4 M en dioxano). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se filtró el sólido, se lavó con éter (3 X 100 ml), y se secó a alto vacío produciendo 20,2 g de producto (rendimiento del 96%).

55

Etapa G: (S)-2-(5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de metilo (30d): Se agitó el ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado según el ejemplo 110) (0,396 g, 1,14 mmol) con HOBt (0,192 g, 1,26 mmol) y EDCI (0,241 g, 1,26 mmol) en dicloroetano (2 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadió esta mezcla a una suspensión de diclorhidrato de (S)-2-amino-4-(dimetilamino)butanoato de metilo (0,280 g, 1,20 mmol) y trietilamina (1 ml, 6,9 mmol) en diclorometano (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y entonces se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con cloroformo (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 X 25 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2 X 50 ml), agua (25 ml), salmuera (25 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la disolución filtrada a presión reducida proporcionando un aceite amarillo. Se cromatografió el aceite eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano produciendo un aceite incoloro viscoso que se solidificó tras secar a alto vacío (0,393 g, rendimiento del 71%). EM (ESI +) m/z 489 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (m, 3H), 2,06 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

15 **Ejemplo 121** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-N-(4-(dimetilamino)-1-hidroxitbutan-2-il)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida (31d)

20 Se calentó una mezcla de (S)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de metilo (30d; ejemplo 120, etapas A-E) (0,370 g, 0,76 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0,114 g, 3,04 mmol) en THF/EtOH (20 ml, 3:2) hasta 60°C durante 7 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con diclorometano. Se cromatografió la suspensión en Biotage eluyendo con MeOH al 10% en diclorometano con trietilamina al 1%. Se obtuvo el producto como 0,337 g de aceite viscoso (rendimiento del 97%). EM (ESI +) m/z 461 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2:17 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (d, 6H).

30 **Ejemplo 122** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (1-hidroxitmetil-3-isopropilaminopropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32d)

35 Etapa A: Isopropil-(4-metoxibencil)-amina: Se agitó una mezcla de 4-metoxibencilamina (1,37 g, 10 mmol) y acetona (0,81 ml, 11 mmol) en dicloroetano seco (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,18 g, 15 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con NaOH 1 N (50 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 X 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con MeOH al 10% en dicloroetano con trietilamina al 1% proporcionando 1,53 g de aceite (rendimiento del 85%).

45 Etapa B: 4-Bromo-2-(terc-butoxicarbonil)butanoato de (S)-metilo: A una disolución enfriada (0°C) de (S)-2-amino-4-bromobutanoato de metilo (1,80 g, 6,5 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron trietilamina (4,53 g, 32,5 mmol) y anhídrido de Boc (1,49 g, 6,83 mmol, disolución en 20 ml de THF). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N (50 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (2 X 20 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite amarillo pálido. Se cromatografió el aceite eluyendo con éter; hexanos (1:2) proporcionando 1,45 g de aceite incoloro que se solidificó a alto vacío (rendimiento del 75%).

55 Etapa C: Clorhidrato de (S)-4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(terc-butoxicarbonil)butanoato de metilo: Se calentó una mezcla de isopropil-(4-metoxibencil)-amina (0,111 g, 0,62 mmol), (S)-4-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)butanoato de metilo (0,150 g, 0,51 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,52 mmol) en THF (5 ml) a reflujo durante 65 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano proporcionando 0,026 g de aceite incoloro (rendimiento del 13%). Entonces se trató el compuesto con HCl (1 ml de 4 N en dioxano) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se secó a alto vacío.

60 Etapa D: (S)-4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)butanoato de metilo: Se agitó el ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado según el ejemplo 110) (0,022 g, 0,064 mmol) con HOBt (0,011 g, 0,070 mmol) y EDCI (0,014 g, 0,070 mmol) en dicloroetano (1 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió entonces una suspensión de clorhidrato de (S)-4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(terc-butoxicarbonil)butanoato de metilo (0,025 g, 0,067 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,384 mmol) en diclorometano (2 ml). Se agitó la mezcla a

65

temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la disolución a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el aceite bruto eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano con trietilamina al 1% proporcionando 0,035 g de un aceite amarillo pálido viscoso (rendimiento del 89%).

5 Etapa E: (S)-N-(4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-1-hidroxi-2-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida: Se disolvieron (S)-4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)butanoato de metilo (0,035 g, 0,057 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0,022 g, 0,57 mmol) en THF/MeOH (5 ml, 3:2) y se calentó hasta 50°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano con trietilamina al 1%  
10 proporcionando 0,020 g de gel (rendimiento del 59%).

Etapa F: (1-Hidroximetil-3-isopropilaminopropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32d): A una disolución de (S)-N-(4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-1-hidroxi-2-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida (0,020 g, 0,033 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C húmedo (0,020 g, al 10% en peso). Se purgó la mezcla con hidrógeno varias veces y entonces se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 5 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con MeOH al 10% en diclorometano con trietilamina al 2% proporcionando 9,4 mg de gel incoloro (rendimiento del 60%). EM (ESI +) m/z 475 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,93 (d, 6H).  
15  
20

**Ejemplo 123** (no incluido dentro del alcance de la invención)

25 Preparación de ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico (33d)

Etapa A: Éster 2,5-dioxipirrolidin-1-ílico del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico: Se suspendieron el ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado según el ejemplo 110) (25,0 g, 72,2 mmol), EDCI (18,0 g, 93,8 mmol) y 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (9,97 g, 86,6 mmol) en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano (500 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 X 200 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 X 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida produciendo el producto bruto como una espuma amarilla.  
30  
35

Etapa B: Éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico: A una disolución de éster 2,5-dioxipirrolidin-1-ílico del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32,0 g, 72,2 mmol) y diclorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-4-dimetilaminobutírico (19,35 g, 83,0 mmol) en diclorometano se le añadió trietilamina (35 ml, 253 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con diclorometano (400 ml). Se lavó la disolución con NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 X 200 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 X 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida produciendo el producto bruto.  
40

Etapa C: Ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico (33d): Se añadió trimetilsilanolato de potasio (1,77 g, 13,8 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico (3,36 g, 6,88 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió HCl (17 ml de 4 M en dioxano) a la mezcla antes de concentrarse a presión reducida. Se suspendió el residuo en diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida produciendo 2,23 g de producto (rendimiento del 68%). EM (ESI +) m/z 475 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 0,87 (d, 6H).  
45  
50

**Ejemplo 124** (no incluido dentro del alcance de la invención)

55 Preparación de (1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido (S)-6-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (34d)

Etapa A: Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-piperidin-1-il-butírico: Se calentaron éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-terc-butoxicarbonilaminobutírico (0,10 g, 0,34 mmol) (preparado como en el ejemplo 120, etapas A-D) y piperidina (1 ml) hasta 50°C durante 16 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se formó una mezcla azeotrópica del residuo con tolueno (3 X 10 ml) y entonces se cromatografió eluyendo con MeOH/diclorometano (1:9) proporcionando 93 mg de aceite incoloro (rendimiento del 97%).  
60  
65

Etapa B: Diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-piperidin-1-il-butírico: Se añadió HCl (0,45 ml de 4 M

en dioxano) a éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-piperidin-1-il-butírico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se secó a alto vacío durante 16 horas proporcionando el producto (rendimiento del 46%).

5 Etapa C: Éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-piperidin-1-il-butírico: A una disolución de ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol), diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-piperidin-1-il-butírico (0,043 g, 0,16 mmol), EDCI (0,033g, 0,17 mmol) y HOBt (0,023 g, 0,17 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota DIEA (0,093 g, 0,72 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que el análisis de HPLC mostró el consumo del material de partida y entonces se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo produciendo 0,051 g de producto (rendimiento del 67%).

15 Etapa D: (1-Hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (34d): Se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,012 g, 0,31 mmol) a una disolución calentada (50°C) de éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-piperidin-1-il-butírico (0,022 g, 0,042 mmol) en MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C hasta que el análisis de HPLC mostró el consumo del material de partida. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y HCl 1 N. Se extrajeron las fases orgánicas con HCl 1 N hasta que la fase orgánica no contenía producto mediante análisis de HPLC. Se basificó la disolución acuosa hasta pH 14 con NaOH y entonces se extrajo con diclorometano varias veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida produciendo 9,1 mg de aceite (rendimiento del 44%). EM (APCI +) m/z 501 (M+1) detectado.

25 **Ejemplo 125** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (3-dimetilamino-1-dimetilcarbamoilpropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (35d)

30 A una disolución de ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico (33d; ejemplo 123) (0,100 g, 0,21 mmol), dimetilamina (0,095 g, 2,11 mmol), EDCI (0,053 g, 0,27 mmol), HOBt (0,037 g, 0,27 mmol) disueltos en diclorometano se le añadió gota a gota DIEA (0,082 g, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del material de partida mediante análisis de HPLC. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo en columna Isolute SPE Column flash Si (5 g) eluyendo con un gradiente de TEA/diclorometano (100 ml, 0,3:99,7), TEA/MeOH/diclorometano (100 ml, 0,3:0,5:99,2), TEA/MeOH/diclorometano (100 ml, 0,3:2,5:97,2), TEA/MeOH/diclorometano (100 ml, 0,3:5:94,7). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 86%. EM (ESI +) m/z 502 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

**Ejemplo 126** (no incluido dentro del alcance de la invención)

45 Preparación de (3-dimetilamino-1-metilcarbamoilpropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (36d)

50 Preparada según el procedimiento en el ejemplo 125, sustituyendo metilamina por dimetilamina. Se obtuvo el producto con un rendimiento del 78%. EM (ESI +) m/z 488 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 2,81 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

55 **Ejemplo 127** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de (1-carbamoil-3-dimetilamino-propil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (37d)

60 Preparada según el procedimiento en el ejemplo 125, sustituyendo amoniaco por dimetilamina. Se obtuvo el producto con un rendimiento del 70%: EM (APCI +) m/z 474 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

**Ejemplo 128** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de [1-(2-dimetilaminoetil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (38d)

A una disolución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico (véase el ejemplo 123, etapas A-B) (0,112 g, 0,229 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,00 ml de disolución 1,4 M). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en columna Isolute SPE Column flash Si (5 g) eluyendo con un gradiente de TEA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, 0,3:99,7), TEA/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, 0,3:0,5:99,2), TEA/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, 0,3:2,5:97,2), TEA/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, 0,3:5:94,7). Se obtuvo el producto final con un rendimiento del 41%. EM (APCI +) m/z 489 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,86 (dd, 6H).

**Ejemplo 129** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de {1-hidroxi-3-[(2-metoxietil)-metilamino]-propil}-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (39d)

Etapa A: Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-yodobutírico: Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-terc-butoxicarbonilaminobutírico (1,19 g, 4,0 mmol) (ejemplo 120, etapas A-D) y NaI (6,0 g, 40,0 mmol) en acetona (25 ml) hasta 70°C durante 2 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se repartió entre agua (10 ml) y éter (40 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida produciendo 1,26 g del producto (rendimiento del 92%).

Etapa B: Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-yodobutírico (0,200 g, 0,58 mmol), (2-metoxietil)-metilamina (0,062 g, 0,70 mmol) y trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmol) en dioxano (1 ml) a 70°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se disolvió en diclorometano (20 ml). Se lavó la disolución con agua (3 X 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el aceite tostado eluyendo con éter proporcionando 0,87 g de aceite amarillo pálido (rendimiento del 49%).

Etapa C: Diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: Se trató éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico (0,086 g, 0,28 mmol) con HCl (1 ml de 4 M en dioxano) y se sonicó. Se concentró la mezcla y se secó a alto vacío proporcionando el producto.

Etapa D: Éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: A una disolución de ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol 6-carboxílico (preparado como en el ejemplo 110, etapas A-G) (0,094 g, 0,27 mmol), diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-[(2-metoxietil)-metil-amino]-butírico (0,079 g, 0,28 mmol), EDCI (0,057 g, 0,30 mmol) y HOBt (0,045 g, 0,30 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (0,23 ml, 1,62 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se cromatografió, eluyendo con acetato de etilo, produciendo 0,100 g de producto (rendimiento del 69%).

Etapa E: {1-Hidroxi-3-[(2-metoxietil)-metilamino]-propil}-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (39d): Se disolvieron éster metílico del ácido (S)-2-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico (0,023 g, 0,043 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0,016 g, 0,43 mmol) en THF/MeOH (7 ml, 5:2) y se calentó hasta 70°C en un vial sellado durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se cromatografió eluyendo con TEA/acetato de etilo (1:4) proporcionando 0,007 g del producto como aceite viscoso (rendimiento del 31%). EM (APCI +) m/z 505 (M+1) detectado.

**Ejemplo 130** (no incluido dentro del alcance de la invención)Preparación de [3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-2-carbamoyl)-propil]-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (40d)

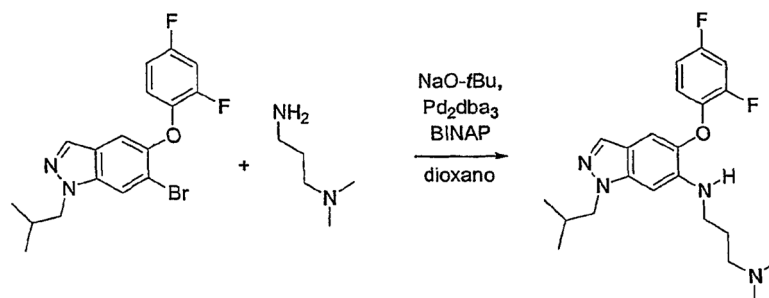
Preparada según el procedimiento en el ejemplo 125, sustituyendo 2-aminoetanol por dimetilamina. Se obtuvo el producto con un rendimiento del 51%: EM (APCI +) m/z 518 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,21



(d, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

**Ejemplo 131** (no incluido dentro del alcance de la invención)

5 Preparación de N'-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (41d)



10 Se mezcló una mezcla de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d; ejemplo 110, etapas A-E) (0,030 g, 0,079 mmol), 3-(dimetilamino)propilamina (0,012 g, 0,118 mmol), BINAP (0,009 g, 0,016 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,007 g, 0,008 mmol) y NaOtBu (0,008 g, 0,087 mmol), en dioxano en un matraz y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en sílice eluyendo con acetona/éter (1:1,5) con trietilamina al 0,2%. Se cromatografió de nuevo el producto eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano produciendo 0,022 g del producto como aceite incoloro (rendimiento del 69%).  
 15 EM (ESI +) m/z 403 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,48 (s a., 1H), 4,06 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

20 **Ejemplo 132** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de [5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-amina

25 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-piperidin-1-carboxílico: Preparado como en el ejemplo 131, sustituyendo éster terc-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico por 3-(dimetilamino)propilamina. Se cromatografió el producto bruto en sílice eluyendo con éter/hexanos (1:2) produciendo 0,035 g del producto como aceite amarillo (rendimiento del 78%).

30 Etapa B: [5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-amina (42d): A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,035 g, 0,070 mmol) disuelto en MeOH (2 ml) se le añadió HCl (2 ml de 4 M en dioxano). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos y entonces se concentró a presión reducida. Se formó una mezcla azeotrópica del residuo con MeOH (2X) produciendo 0,032 g de un sólido amarillo como la sal de diclorhidrato (rendimiento del 97%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).  
 35

**Ejemplo 133** (no incluido dentro del alcance de la invención)

Preparación de [5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-3-ilmetilamina (43d)

40 Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-[[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico: Preparado según el procedimiento en el ejemplo 131, sustituyendo éster terc-butílico del ácido 3-aminometilpiperidin-1-carboxílico por 3-(dimetilamino)propilamina. Se cromatografió el producto bruto en sílice eluyendo con éter/hexanos (1:2) produciendo 0,051 g del producto como una espuma amarilla (rendimiento del 94%).  
 45

50 Etapa B: [5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-3-ilmetilamina (43d): A una disolución enfriada (0°C) de éster terc-butílico del ácido -[[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (0,051 g, 0,099 mmol) disuelto en MeOH (3 ml) se le añadió HCl concentrado (0,18 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió HCl concentrado adicional (0,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas más. Se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con MeOH (3X) produciendo 0,037 g de un sólido blanquecino (rendimiento del 77%). EM (ESI +) m/z 415 (M+1) detectado.

**Ejemplo 134**

Preparación de 2-(5-{2-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d)

5 En la figura 54 se muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d según esta invención.

10 Etapa A: 2-[5-(2-Ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (45d): A una disolución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (44d) (0,200 g, 0,790 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,115 g, 0,948 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,088 g, 0,237 mmol), seguido por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,164 g, 1,19 mmol). Se calentó la mezcla hasta 110°C durante 48 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la disolución con HCl 1 N, se filtró, y se cromatografió en Biotage eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano produciendo 0,032 g del producto (rendimiento del 12%).

15 Etapa B: 2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d): A una disolución de 2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (0,090 g, 0,266 mmol) en EtOH (0,5 ml) se le añadió CoBr<sub>2</sub> (27 µl, 0,005 mmol) seguido por [2,2']bipiridinilo (81 ml, 0,015 mmol). Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,030 g, 0,798 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se trató la mezcla con otra porción de cada uno de CoBr<sub>2</sub>, [2,2']bipiridinilo y NaBH<sub>4</sub> y se agitó durante otras 18 horas. Se extinguió la mezcla con MeOH, seguido por ácido acético y entonces se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo blanco entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y acetato de etilo. Se filtró la fase orgánica y se concentró a presión reducida produciendo 10 mg de sólido blanco (rendimiento del 11%).

25 Etapa C: 5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina: Se calentó una disolución de clorhidrato de p-tolil-hidrazina (15,86 g, 100 mmol) y pivaloilacetónitrilo (17,9 g, 143 mmol) disueltos en MeOH (65 ml) a reflujo durante 18 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo con éter y se recogió mediante filtración. Se secó el sólido a alto vacío proporcionando 26,6 g de sólido blanco (rendimiento del 99%).

30 Etapa D: Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico: Se trató una disolución bifásica enfriada (0°C) de 5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (26,6 g, 100 mmol) en agua (80 ml) y acetato de etilo (180 ml) con NaOH (10 g, 250 mmol) seguido por cloroformiato de tricloroetilo (29,7 g, 140 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida proporcionando 40,3 g de sólido amarillo pálido (rendimiento del 99%).

35 Etapa E: 2-(5-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d): A una disolución de 2-[5-(2-aminometil-4-fluoro-fenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d) (0,010 g, 0,029 mmol) y éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,013 g, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,01 ml, 0,058 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 18 horas bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la disolución con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el aceite eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y luego MeOH al 5% en diclorometano produciendo 6,3 mg de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 36%). EM (APCI +) m/z 598 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

**Ejemplo 135**

50 Preparación de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea (48d)

55 Etapa A: 1-Isobutil-5-metoxi-1H-indazol Se trató una disolución de 5-metoxi-1H-indazol (5,00 g, 33,7 mmol) en DMF (100 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,83 g, 42,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta disolución se le añadió 1-bromo-2-metilpropano (5,09 g, 37,1 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 110°C durante 18 horas. Se añadió otro equivalente de 1-bromo-2-metil-propano y se continuó calentando la mezcla durante 48 horas más. Se concentró la mezcla a presión reducida y se disolvió en diclorometano. Se lavó la disolución con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo en Biotage eluyendo con hexanos/éter (5:1) produciendo 2,51 g de un aceite naranja (rendimiento del 36%).

60 Etapa B: 1-Isobutil-1H-indazol-5-ol: A una disolución enfriada (-78°C) de 1-isobutil-5-metoxi-1H-indazol (2,57 g, 12,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió BBr<sub>3</sub> (25 ml de disolución 1 M en diclorometano). Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se filtró el extracto orgánico y se concentró a presión reducida produciendo 2,3 g de sólido (rendimiento del 96%).

65 Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo: A una disolución de 1-isobutil-1H-indazol-5-ol (2,33 g,

12,2 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,03 g, 14,7 mmol) en DMF (75 ml) se le añadió 2,5-difluorobenzonitrilo (1,87 g, 13,5 mmol). Se calentó la mezcla hasta 110°C durante 18 horas bajo atmósfera de  $N_2$ . Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la disolución con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo en Biotage eluyendo con hexanos/éter (5:2) produciendo 3,05 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 81%).

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina: A una disolución de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (3,05 g, 9,86 mmol) purgada con  $N_2$  en MeOH (50 ml) se le añadió HCl concentrado (1,6 ml) y  $Pd(OH)_2/C$  (al 15% en peso; 0,457 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de  $H_2$ . Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró la disolución a presión reducida produciendo 3,32 g de espuma amarilla pálido (rendimiento del 96%).

Etapa E: 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea: A una disolución enfriada (0°C) de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (0,364 g, 1,04 mmol) y DIEA (0,5 ml, 2,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trifosgeno (0,131 g, 0,374 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de  $N_2$ . Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se suspendió en diclorometano (10 ml) preparando una disolución 0,123 M. Se trataron 0,4 ml de esta disolución (0,015 g, 0,048 mmol) con 5-terc-butil-isoxazol-3-ilamina (0,008 g, 0,053 mmol). Se obtuvo el producto con un rendimiento del 44%. EM (APCI +) m/z 480 (M+1) detectado.

### Ejemplo 136

#### Preparación de 1-3-terc-butil-isoxazol-5-il)-3-(5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxil]-bencil)-urea (49d)

Etapa A: 2-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: A una disolución enfriada (0°C) de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (0,114 g, 0,671 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (0,024 g del 60%, 0,59 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0,029 g, 0,079 mmol) a la mezcla y se calentó hasta 60°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (4 ml), y se extrajo con éter (3 X 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (2 X 5 ml) y salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:2) produciendo 0,066 g de producto (rendimiento del 49%).

Etapa B: 5-Fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: A una disolución de 2-[1-(2,2-dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo (1,42 g, 4,16 mmol) en diclorometano (62 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (3,33 g, 16,64 mmol) en porciones a lo largo de 3 horas. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió  $NaHCO_3$  acuoso (60 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con  $Na_2S_2O_4$ , salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se concentraron a presión reducida. Se utilizó el producto bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una disolución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxo-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,307 g, 1,04 mmol) y triacetoxiborohidruro (0,66 g, 3,1 mmol) en dicloroetano (10 ml) se le añadió éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico. (0,65 g, 3,49 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la disolución con  $NaHCO_3$  acuoso, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetato de etilo/hexanos (2:3, con trietilamina al 1%) produciendo 0,29 g de producto (rendimiento del 60%).

Etapa D: Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico (0,160 g, 0,344 mmol),  $CoBr_2$  (0,008 g, 0,034 mmol), [2,2']bipiridinilo (0,016 g, 0,010 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (0,039 g, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con MeOH (3 ml) y ácido acético (10 gotas). Se concentró la disolución a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con  $NaHCO_3$  acuoso, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el aceite bruto eluyendo con trietilamina al 1% en acetato de etilo, MeOH/ $CH_2Cl_2$ /hexanos (1:15:15, trietilamina al 1%), luego MeOH/ $CH_2Cl_2$ /hexanos (1:10:10, trietilamina al 1%). Se obtuvo el producto puro con un rendimiento del 86%.

Etapa E: Éster 4-nitrofenílico del ácido (3-terc-butil-isoxazol-5-il)-carbámico: Se trató una disolución de 3-terc-butil-isoxazol-5-ilamina (2,50 g, 17,83 mmol) en diclorometano con piridina (2 ml, 26,7 mmol) seguido por cloroformiato de p-nitrofenilo (3,77 g, 18,73 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo con éter y se recogió mediante filtración produciendo 2,2 g de producto (rendimiento del 41%).

Etapa F: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico: Se trató una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-aminometil-4-

fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil]-piperazin-1-carboxílico (0,050 g, 0,107 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) con éster 4-nitrofenílico del ácido (3-terc-butil-isoxazol-5-il)-carbámico (0,081 g, 0,266 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 ml), se lavó con NaOH 1 N (5 ml), agua (2 X 10 ml), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetona/hexanos (2:3, luego 1:1) produciendo 0,056 g de producto (rendimiento del 83%).

Etapa G: 1-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-(5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil)-urea: Se trató éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-terc-butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico (0,056 g, 0,088 mmol) con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. Se concentró la disolución a presión reducida produciendo 0,038 g del producto (rendimiento del 80%). EM (ESI +) m/z 536 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 1,26 (s, 9H).

### Ejemplo 137

#### Preparación de 1-3-terc-butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea (50d)

Etapa A: 2-[1-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una disolución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,110 g, 0,372 mmol) (preparado según el procedimiento en el ejemplo 136, etapas A-B) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,39 g, 1,9 mmol) en dicloroetano (3 ml) con dimetilamina (0,17 g, 3,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extinguió la reacción con MeOH (1 ml) y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Se lavó la disolución con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetato de etilo y luego acetona/hexanos (2:3 con trietilamina al 1%) produciendo 0,115 g de producto (rendimiento del 95%).

Etapa B: {2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina: A una disolución enfriada (0°C) de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo (0,115 g, 0,303 mmol) en THF (3 ml) se le añadió LAH (0,61 ml de 1 M en THF). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Se extinguió la mezcla con agua (23 µl), NaOH 3 N (23 µl) y agua (69 µl). Se retiraron las sales mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida produciendo 0,113 g de producto (rendimiento del 97%).

Etapa C: 1-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea: Se trató una disolución de {2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina (0,020 g, 0,061 mmol) en DMF (1 ml) con éster 4-nitrofenílico del ácido (3-terc-butilisoxazol-5-il)-carbámico (0,020 g, 0,067 mmol) (preparado según el ejemplo 136, etapa E). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se cromatografió la mezcla de reacción eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y luego MeOH al 5% en diclorometano produciendo 5,3 mg de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 18%). EM (APCI +) m/z 495 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,23 (s, 9H).

### Ejemplo 138

#### Preparación de 1-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea (51d)

Etapa A: 5-Fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: Se trató una disolución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) en DMF (4 ml) con NaH (0,022 g, al 60%, 0,056 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2,2-dimetiloxirano (0,035 g, 0,48 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 1,5 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 ml), se lavó con agua (3 X 5 ml), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:1) produciendo 0,070 g de producto (rendimiento del 47%).

Etapa B: 2-{1-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo: A una disolución enfriada (0°C) de 5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,070 g, 0,215 mmol) y 2,6-lutidina (0,030 g, 0,284 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió TBSOTf (0,063 g, 0,240 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con éter (50 ml) y se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo eluyendo con éter/hexanos (1:3) produciendo 0,071 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 94%).

Etapa C: 2-{1-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2-metilpropil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina: A una disolución enfriada (0°C) de 2-{1-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo (0,071 g, 0,162 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LAH (0,32 ml de 1 M en THF). Se calentó la disolución hasta temperatura

ambiente y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con agua (12 µl), NaOH 3 N (12 µl) y agua (36 µl). Se retiraron las sales mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Etapa D: Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico: A una disolución enfriada (10°C) de 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (3,75 g, 24,5 mmol) y NaOH (1,5 g en 20 ml de agua) en acetato de etilo (45 ml) se le añadió cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (7,52 g, 35,5 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se  
10 concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo/diclorometano y se trató con aminometil-sílice (10 g) durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando el producto.

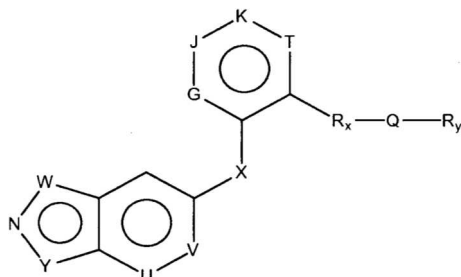
Etapa E: 1-(2-{1-[2-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea: Se calentó una mezcla de 2-{1-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina (0,072 g, 0,162 mmol), éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,080 g, 0,24 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,324 mmol) en DMA (3 ml) hasta 80°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con éter (60 ml) y se lavó con agua (3 X 5 ml), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo en sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (3:1) produciendo 0,084 g de producto (rendimiento del 83%).  
20

Etapa F: 1-(5-terc-Butil-2-metil)-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea: A una disolución de -(2-{1-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencil)-3-(5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,084 g, 0,135 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió TBAF (0,70 ml de 1 M en THF). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días. Se vertió la mezcla de reacción en NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con acetona/hexanos (2:1) produciendo 0,060 g de producto (rendimiento del 87%). EM (ESI +) m/z 509 (M+1) detectado; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).  
25  
30

Las palabras “comprender”, “que comprende”, “incluir”, “que incluye” e “incluye” cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas indicados, pero no excluyen la presencia o la adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.  
35

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su utilización en terapia, incluyendo dicho compuesto enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que presenta la fórmula:



en la que

Y es CR<sup>1</sup>, O, o NR<sup>2</sup>;

W es CR<sup>3</sup>, N, NR<sup>4</sup>, S u O, siempre que W sea NR<sup>4</sup>, u O cuando Y es CR<sup>1</sup> y W sea CR<sup>3</sup> o N cuando Y es NR<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub>, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R<sup>4</sup> es H, o metilo o metilo sustituido;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>(C=O)R<sup>b</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>a</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>a</sup>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos;

Ar<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>, en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquilo y Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos,

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de heterociclo saturado o parcialmente insaturado que presenta 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en la que dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en la que dicho heterociclo puede estar condensado con un anillo aromático;

Z es alquileno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos, en la que dicho alquileno, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR<sup>c</sup> o N;

V es CR<sup>c</sup> o N;

R<sup>c</sup> es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>, C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Z<sub>n</sub>-OH o C=NOR<sup>d</sup>;

R<sup>5</sup> es H, metilo o metilo sustituido;

R<sup>d</sup> es H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo, Z<sub>n</sub>-cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente

insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ - $Ar^1$  pueden estar sustituidos o no sustituidos;

5 G, K, J y T son N o  $CR^Z$ , siempre que cuando cualquiera de dichos G, K, J y T sea N el número total de G, K, J o T que es N no supera 2;

$R^Z$  es H, F, Cl, Br,  $CF_3$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ , alquilo inferior ( $C_1$ - $C_4$ ), CN o  $NR^6R^7$ ;

10  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H,  $CF_3$ , alquilo inferior ( $C_1$ - $C_4$ ) o heteroalquilo inferior ( $C_1$ - $C_4$ );

Q es  $-NR^8CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NR^8SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-CONR^{11}-$ ;

$R^8$  es H o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_4$ );

15  $R^{11}$  es H o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_4$ );

$R_x$  es  $-(CR^9R^{10})_{m-}$ ,  $-O(CR^9R^{10})_{m-}$ ,  $NH(CR^9R^{10})_{m-}$  o  $-S(CR^9R^{10})_{m-}$  siempre que Q sea  $-CONR^{11}-$  cuando  $R^x$  es  $-O(CR^9R^{10})_{m-}$ ,  $-NH(CR^9R^{10})_{m-}$  o  $-S(CR^9R^{10})_{m-}$ ;

20  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente H, o alquilo inferior o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con los átomos a los que ambos están unidos forman un anillo de cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente insaturado;

m es de 1 a 3;

25  $R_y$  es H,  $PO_3H$ , un grupo protector de amina, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^2$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ - $Ar^2$  y  $Z_n$ -heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos;

30  $Ar^2$  es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, en la que dicha sustitución puede ser de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br,  $CF_3$ , CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo; heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-SO_2R^{12}$ ,  $-SO_2NR^{13}R^{12}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{12}$ ,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ - $Ar^1$  pueden estar sustituidos o no sustituidos;

35  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ - $Ar^1$  pueden estar sustituidos o no sustituidos;

40 en la que cuando  $Ar^2$  está sustituido con  $-SO_2NR^{13}R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  pueden formar un anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido en la que dicha sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ - $Ar^1$  pueden estar sustituidos o no sustituidos;

45 en la que cuando Q es  $-CONR^{11}$ ,  $R_y$  en combinación con  $R^{11}$  es adicionalmente anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ - $Ar^1$ ,  $-COR^{14}$  o  $-SO_2R^{14}$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ - $Ar^1$ ,  $-COR^{14}$  y  $-SO_2R^{14}$  pueden estar sustituidos o no sustituidos; y

50 en la que cuando Q es  $-CONR^{11}$ ,  $R_y$  en combinación con  $R^{11}$  es adicionalmente anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo en la que dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado,  $Z_n$ -heterocicloalquilo en la que dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, o  $Z_n$ - $Ar^1$ , en la que dicho alquilo, alilo, alquenilo,

alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo y  $Z_n$ -Ar<sup>1</sup> pueden estar sustituidos o no sustituidos,

y en la que el/los sustituyente(s) de cada grupo se selecciona(n) de: halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo,  $Z_n$ -heterocicloalquilo,  $Z_n$ -OR,  $Z_n$ -NO<sub>2</sub>,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -(C=O)R,  $Z_n$ -O(C=O)R,  $Z_n$ -O-alquilo,  $Z_n$ -OAr,  $Z_n$ -SH,  $Z_n$ -SR,  $Z_n$ -SOR,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R,  $Z_n$ -S-Ar,  $Z_n$ -SOAr,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>Ar, arilo, heteroarilo,  $Z_n$ -Ar,  $Z_n$ -(C=O)NR'R'',  $Z_n$ -NR'R'',  $Z_n$ -NR(C=O)R,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>NR'R'', PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre, o grupos protectores de ácido, en la que:

Z es alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presentan cada uno desde 2 hasta 4 carbonos;

n es cero o 1,

R, R' y R'' son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxilo, heteroalcoxilo,  $Z_n$ -cicloalquilo o  $Z_n$ -heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo;

en la que:

dicho alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace;

dicho alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace;

dicho alilo es un radical que presenta la fórmula RC=CHCHR, en la que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo;

dicho cicloalquilo es un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono, en la que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido;

dicho heterocicloalquilo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C en la que uno o más átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos;

dicho heteroalquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo;

dicho heteroalquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo; y

dicho heteroalilo es un radical que presenta la fórmula RC=CHCHR, en la que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, y en la que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo.

2. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que W es CH e Y es NR<sup>2</sup>.

3. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que G, J, K y T son CR<sup>2</sup>.

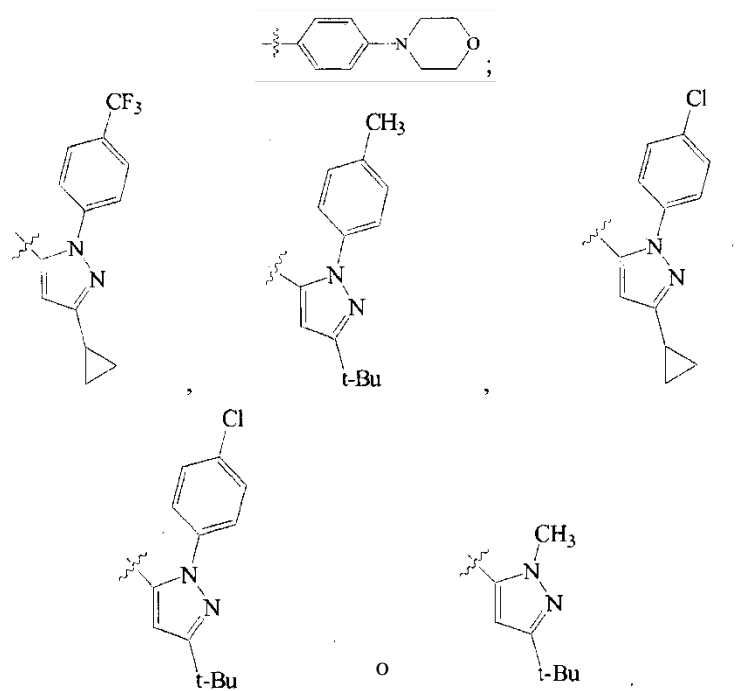
4. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que X es NH, S u O.

5. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que R<sub>x</sub> es CH<sub>2</sub> y Q es -NHCO-.

6. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que R<sub>x</sub> es CH<sub>2</sub> y Q es -NR<sup>8</sup>CONH-.

7. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, en el que R<sub>y</sub> es isopropilo;





5

8. Compuesto según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de una afección mediada por la p38.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que dicha afección mediada por la p38 es enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastorno destructivo de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad neurodegenerativa, edema, analgesia, fiebre o dolor.

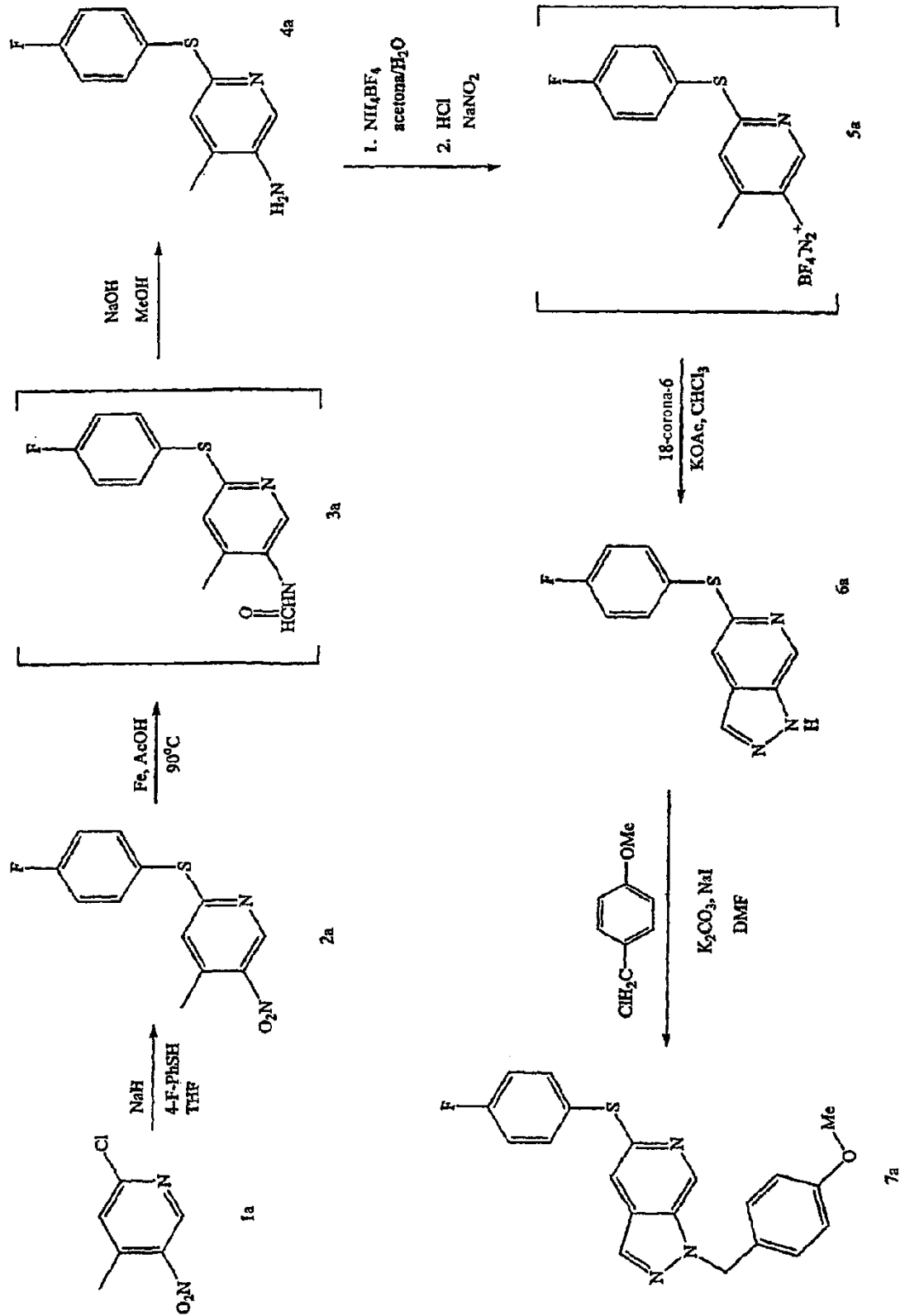


FIG. 1

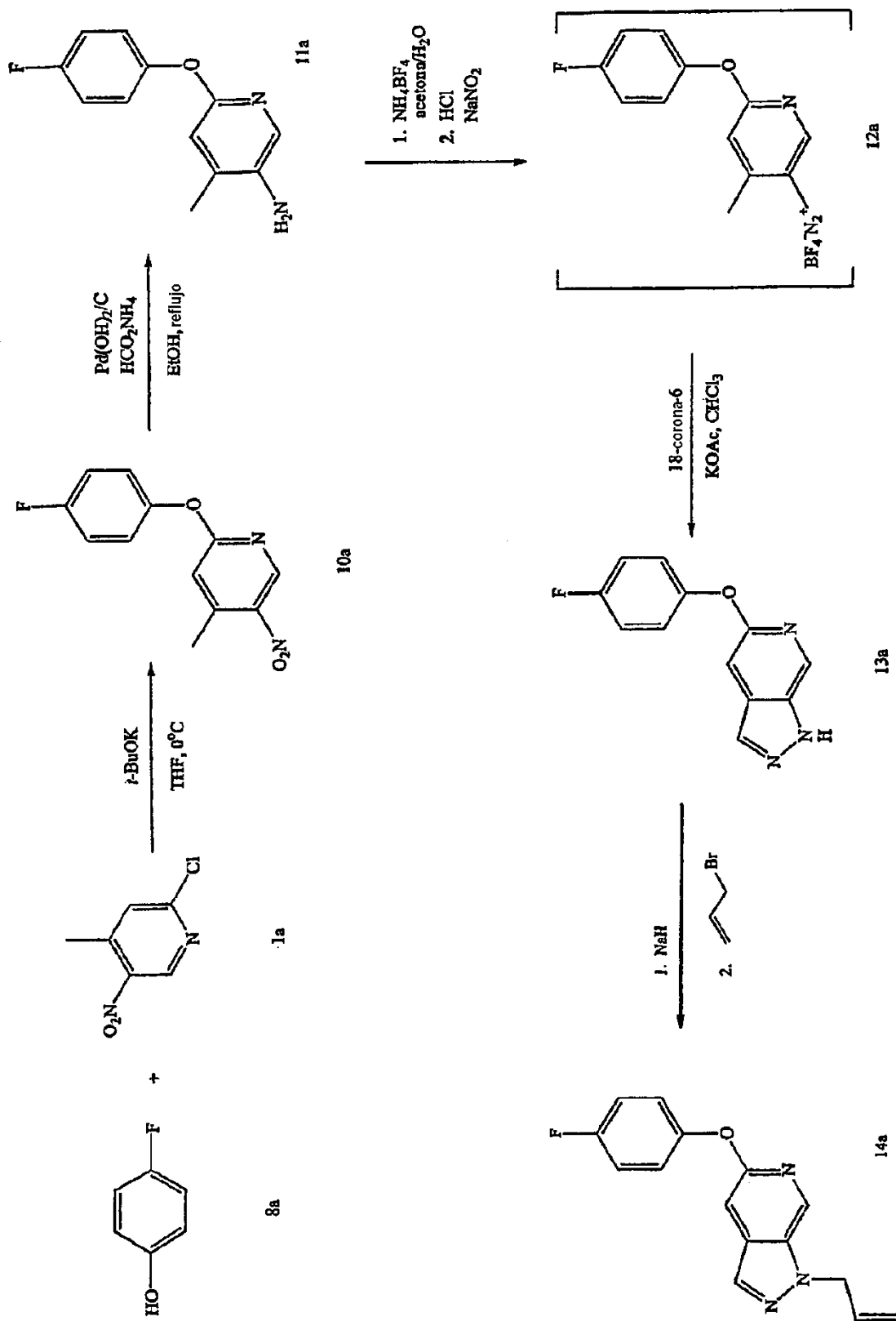


FIG. 2

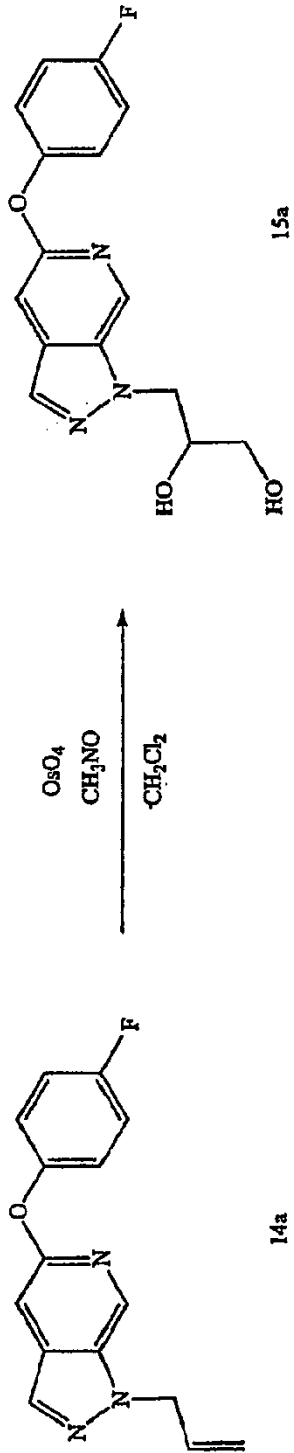


FIG. 3

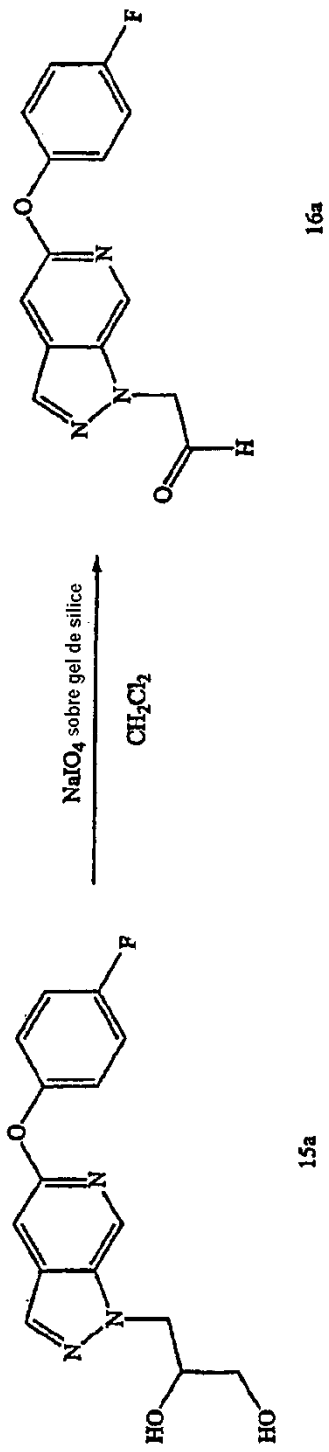
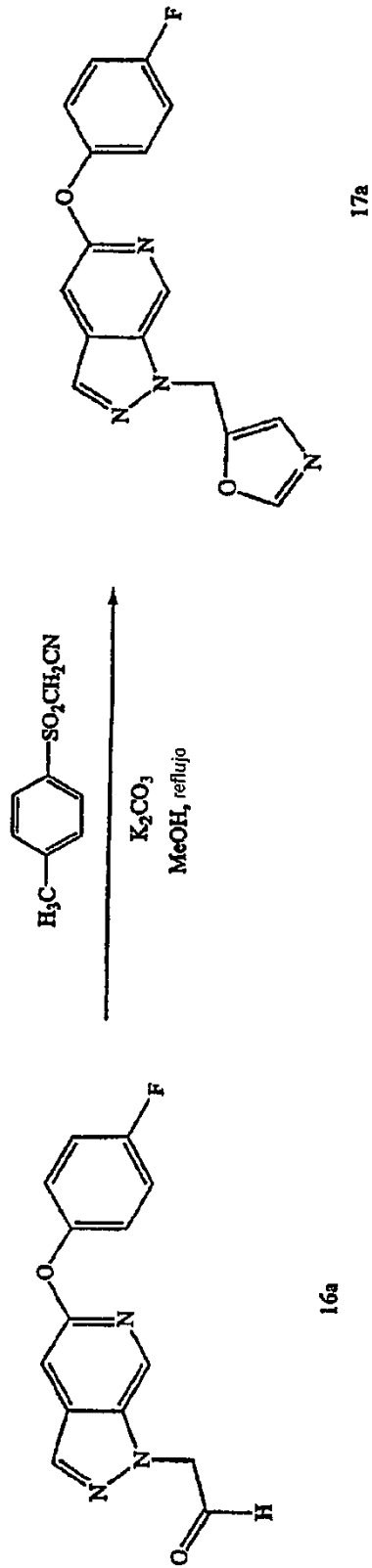


FIG. 4



**FIG. 5**

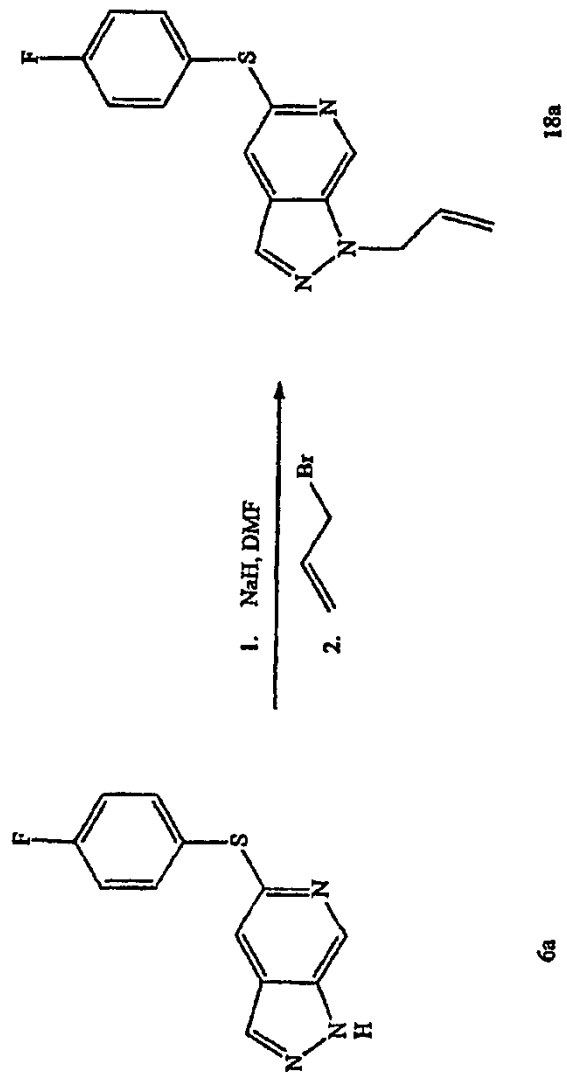


FIG. 6

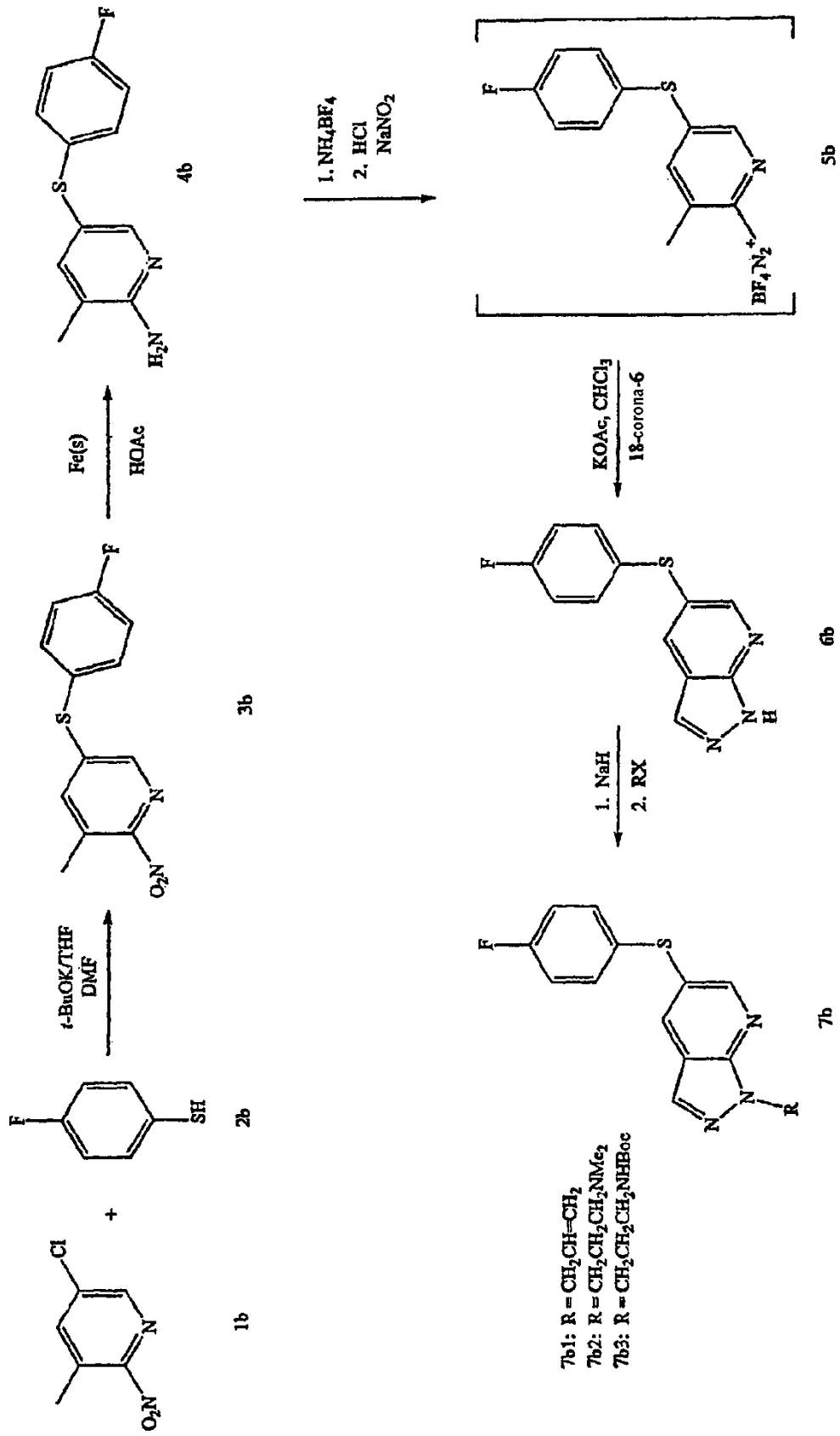


FIG. 7



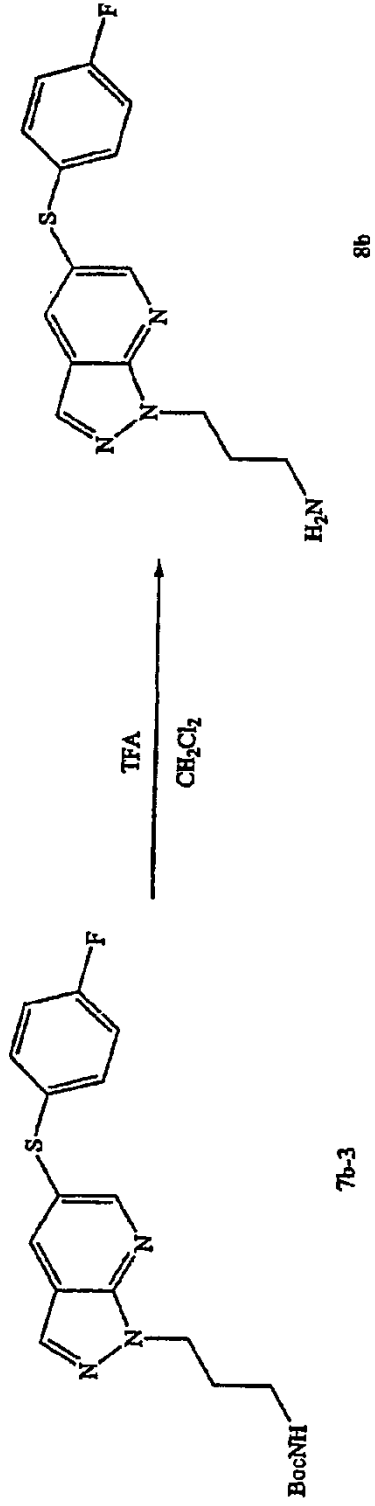


FIG. 8

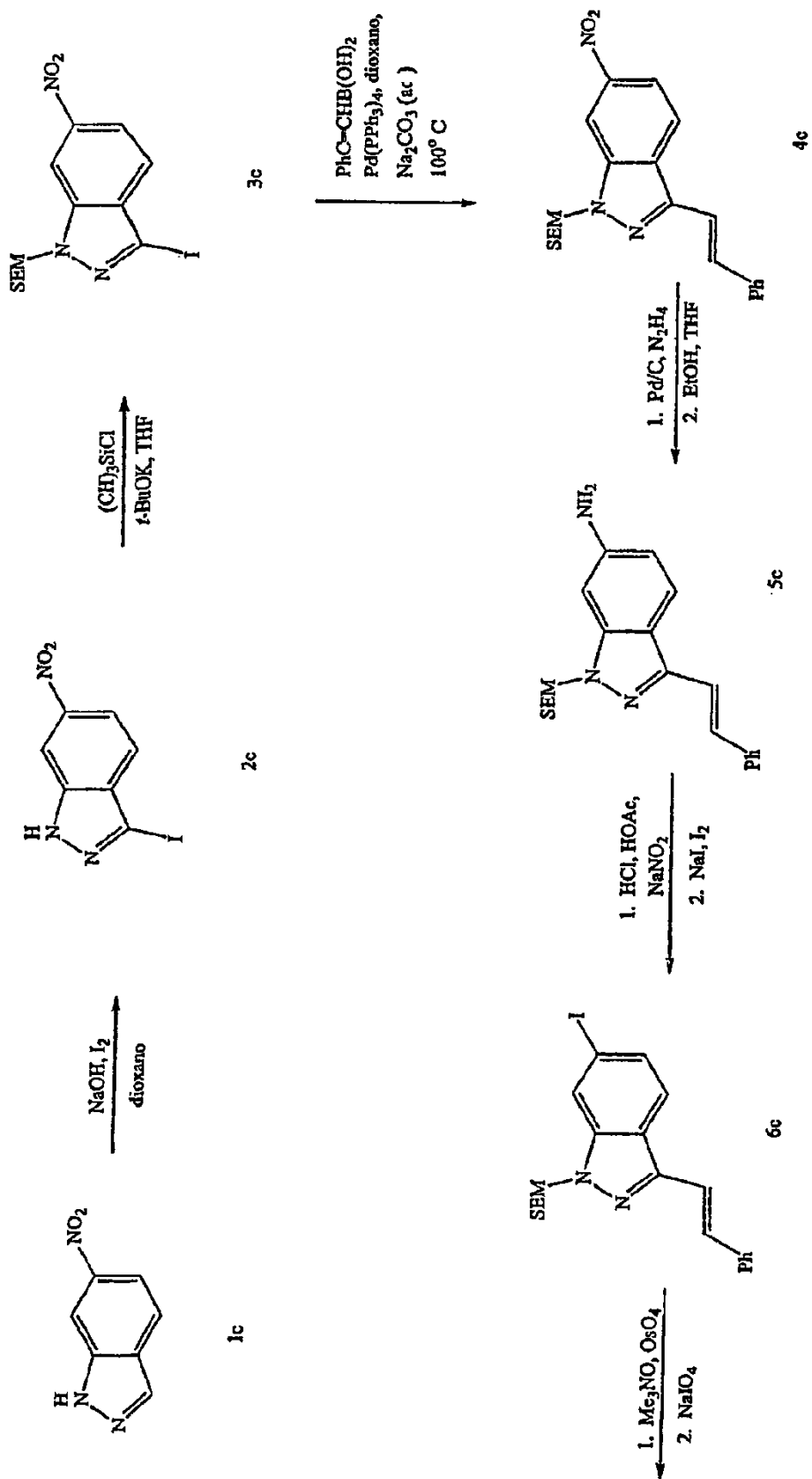


FIG. 9A

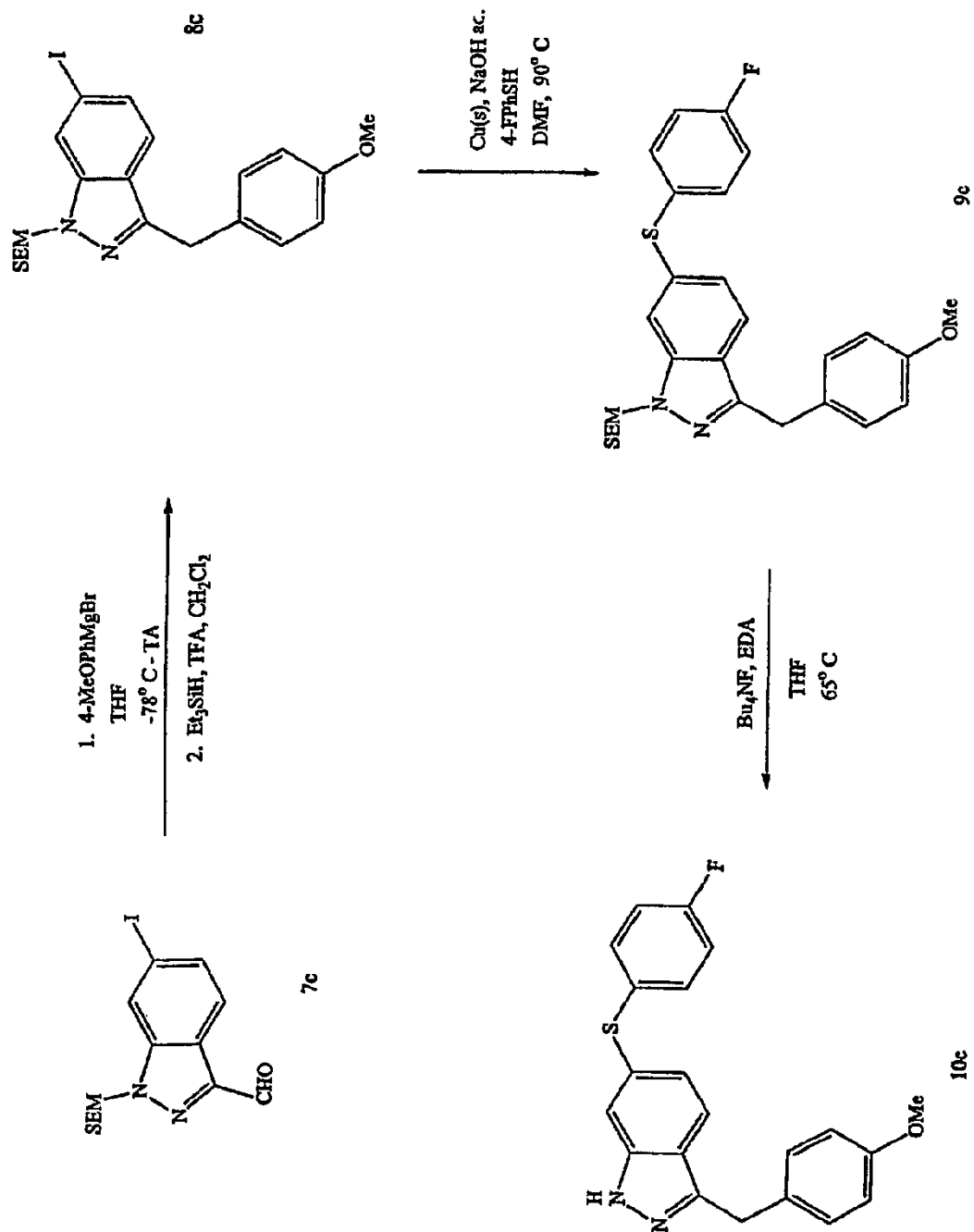


FIG. 9B

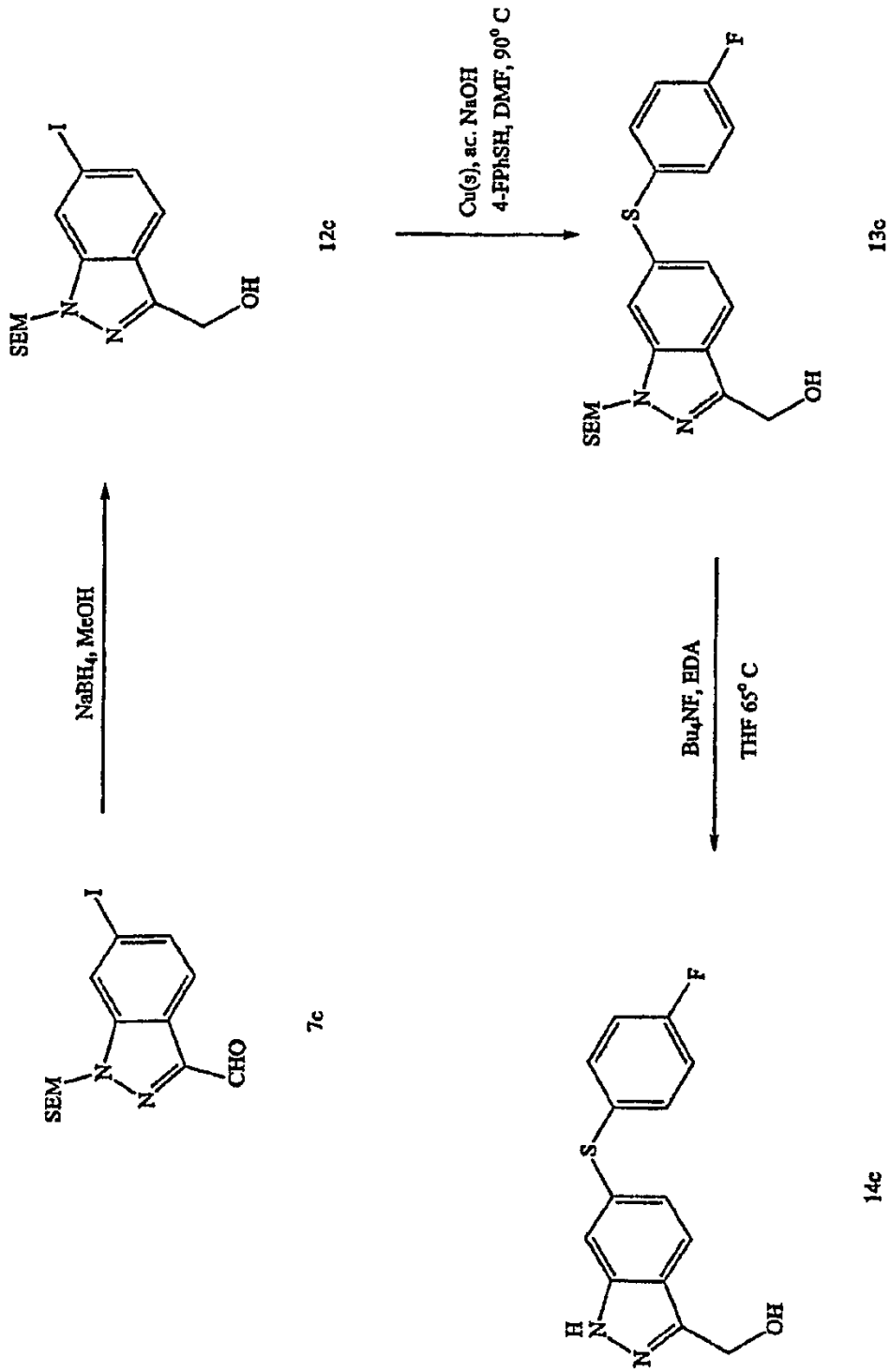
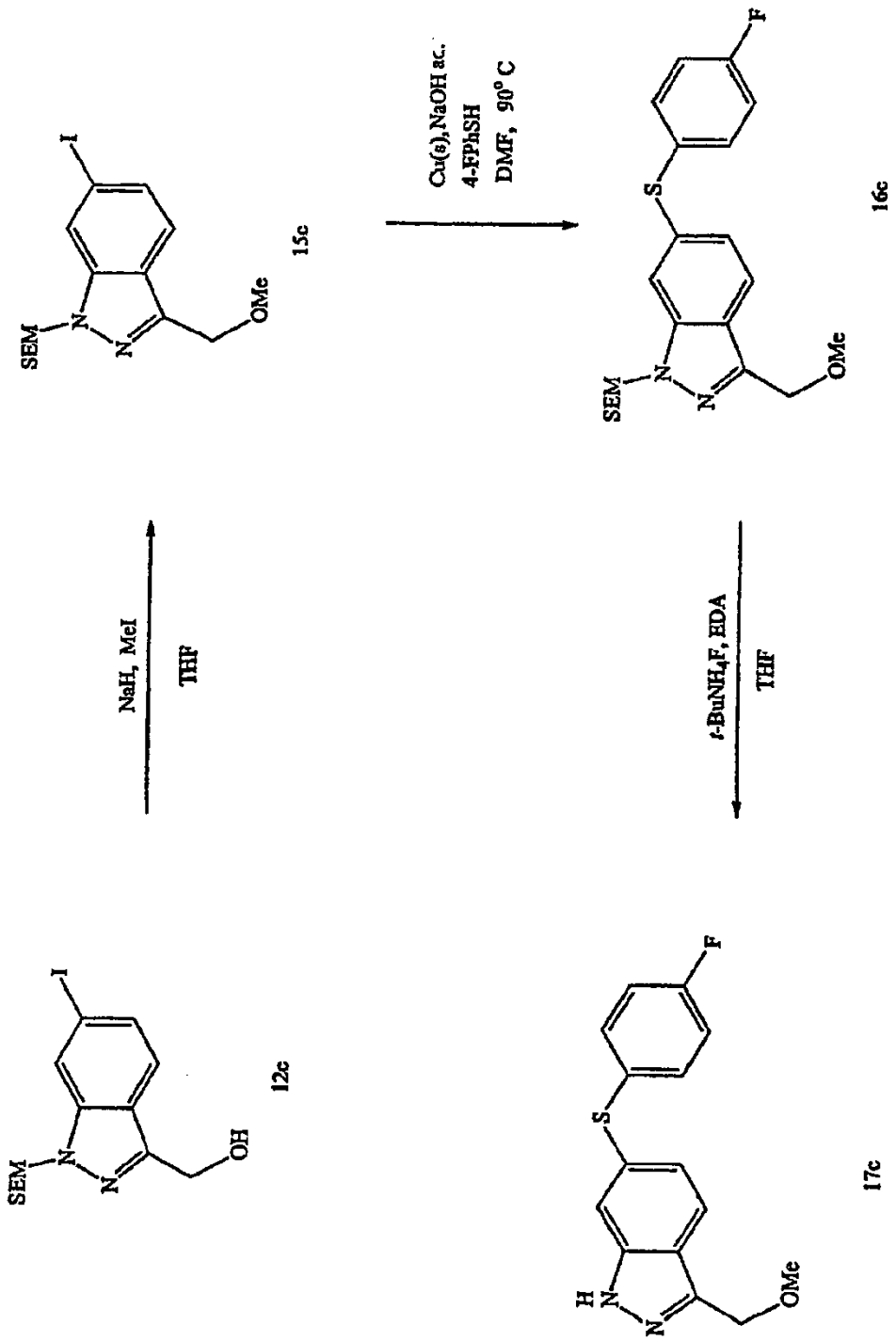


FIG. 10



**FIG. 11**

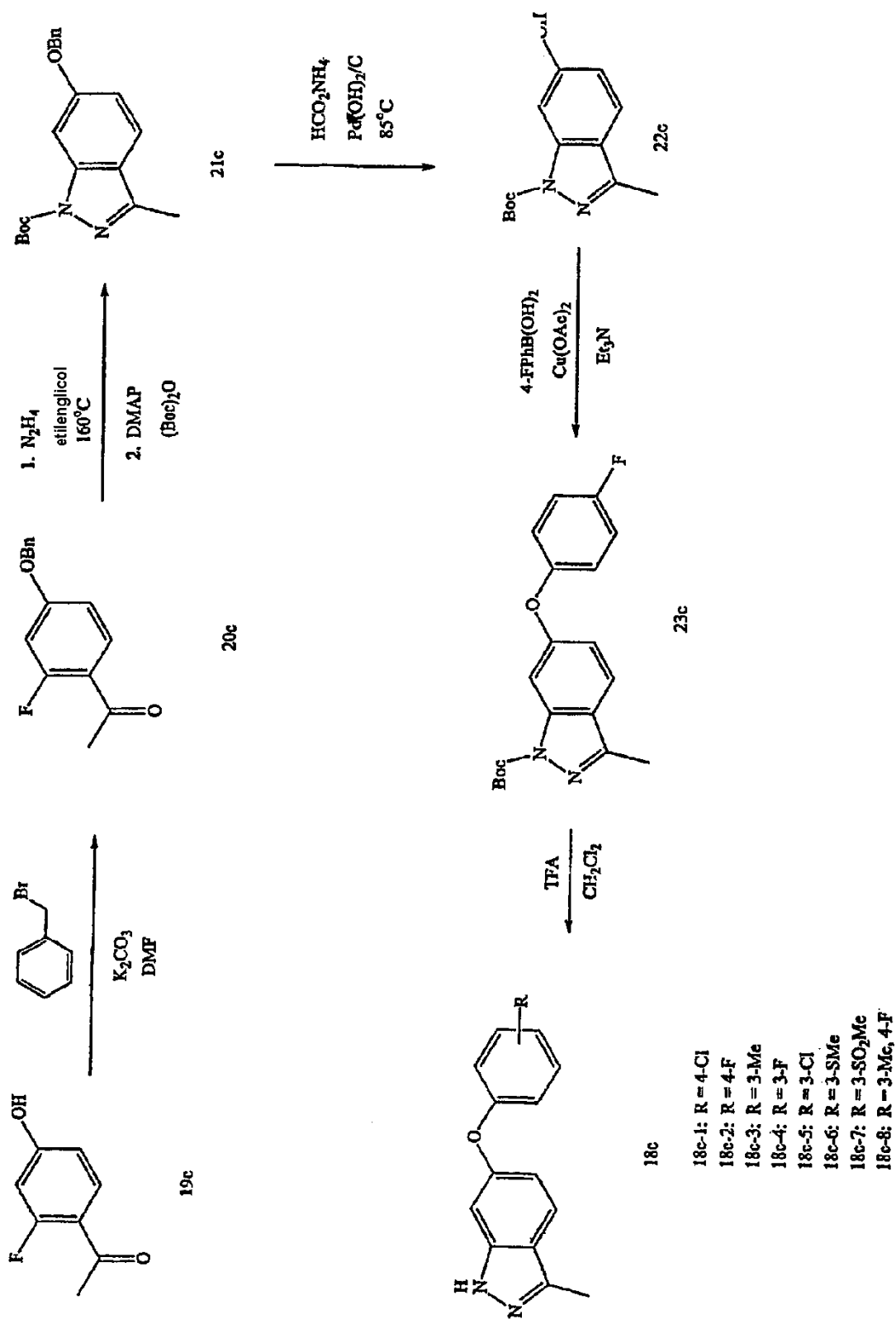


FIG. 12

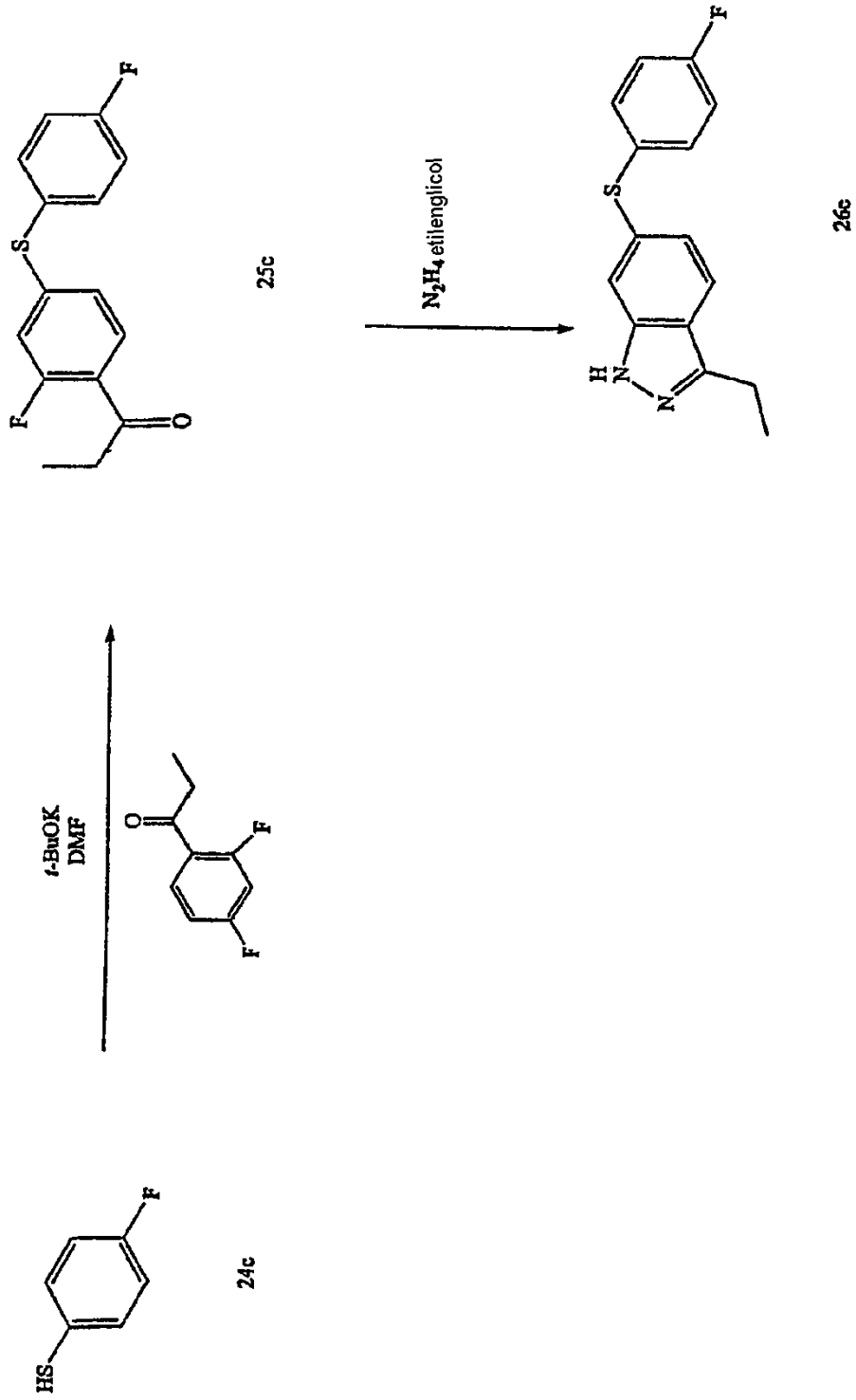


FIG. 13

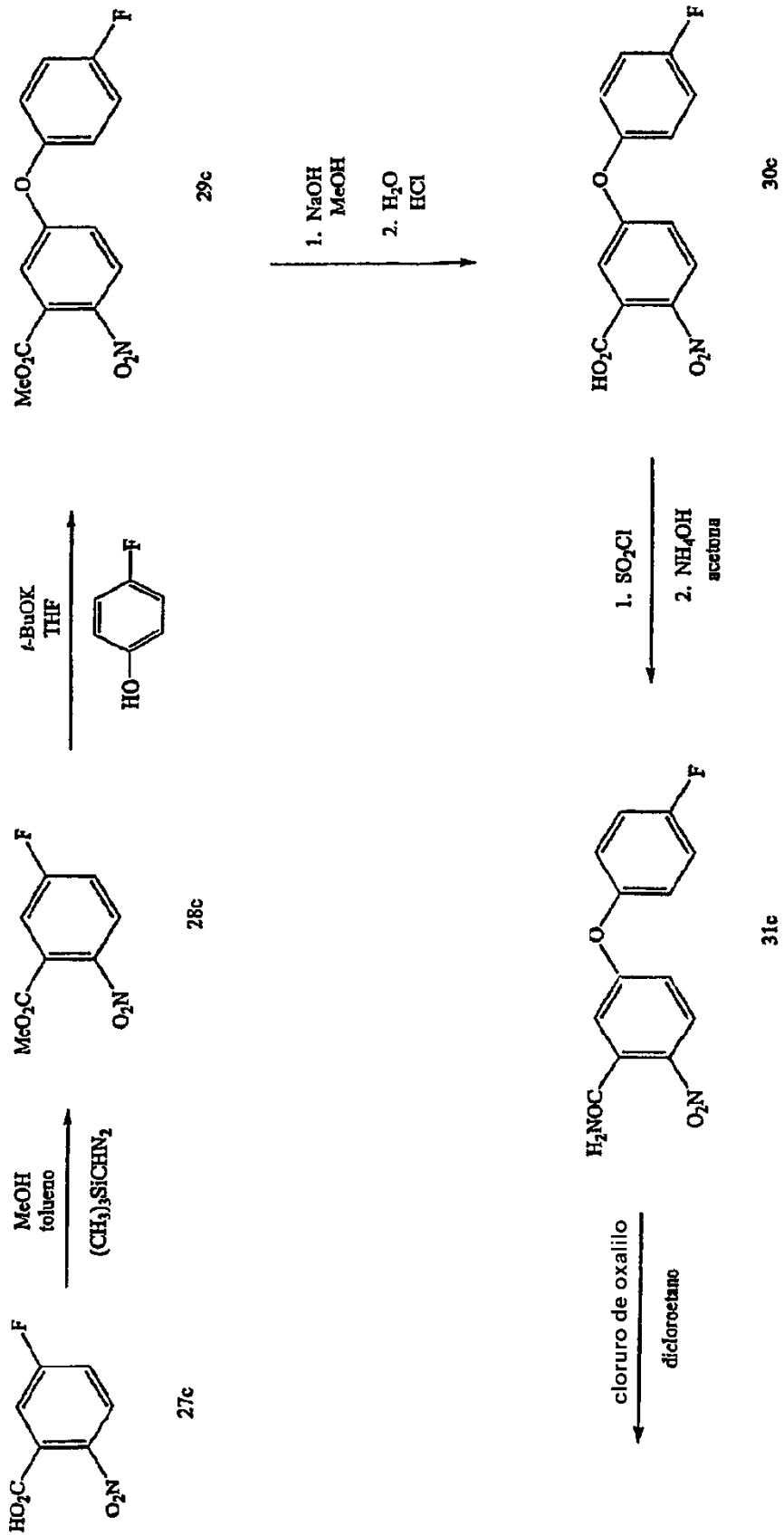
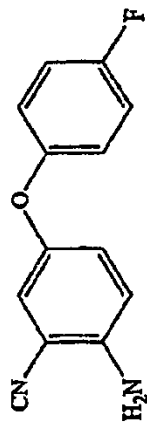
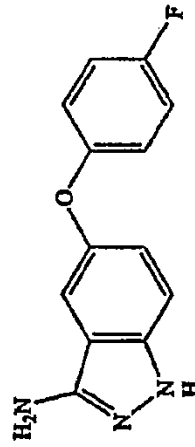
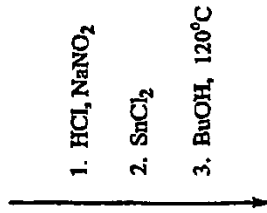


FIG. 14A

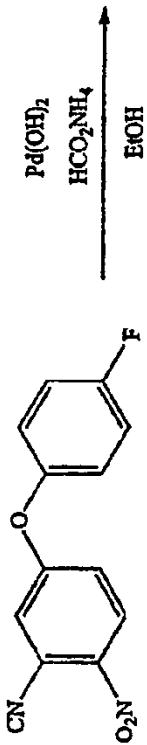




33c



34c



32c

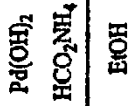


FIG. 14B

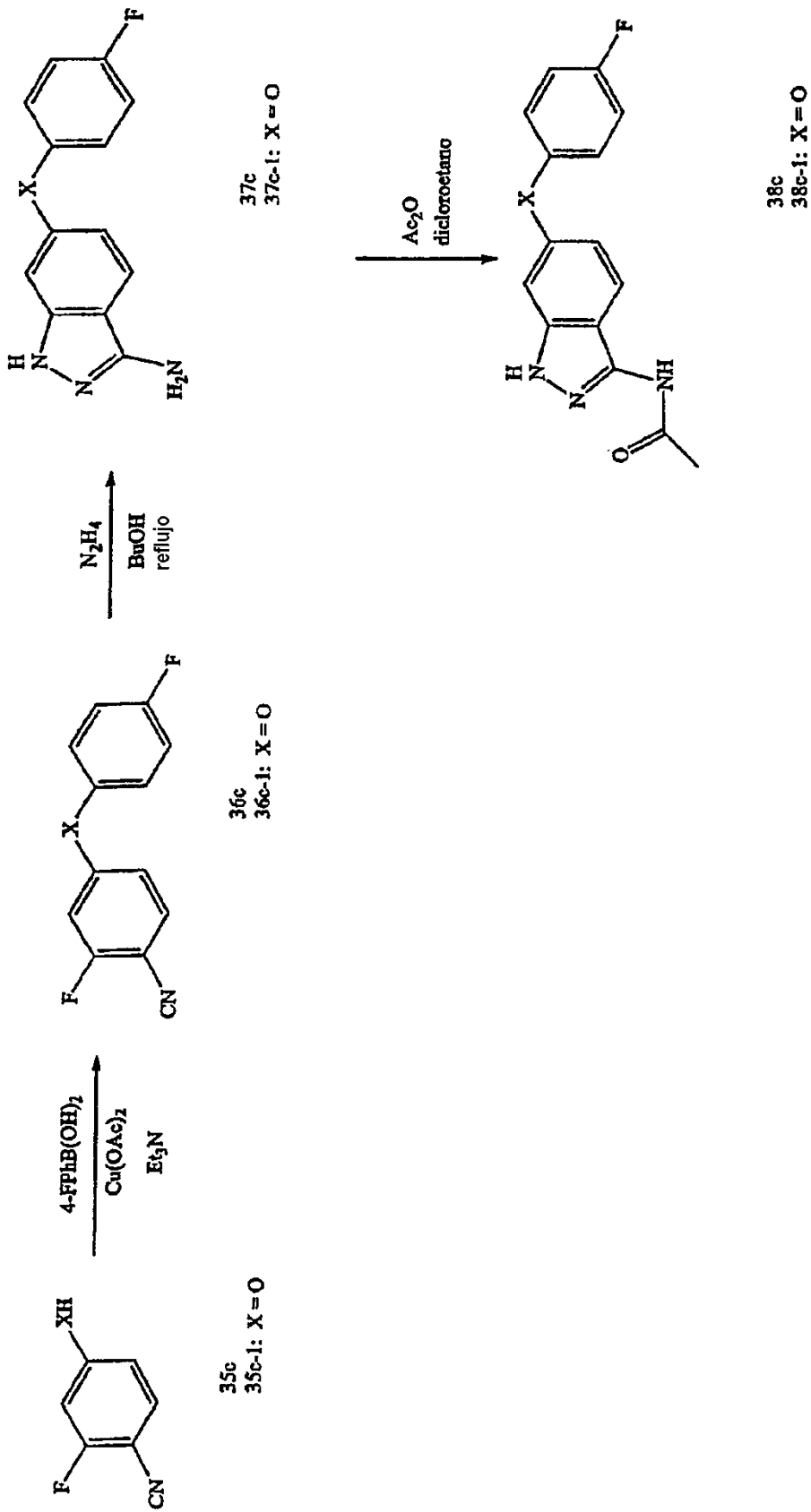


FIG. 15

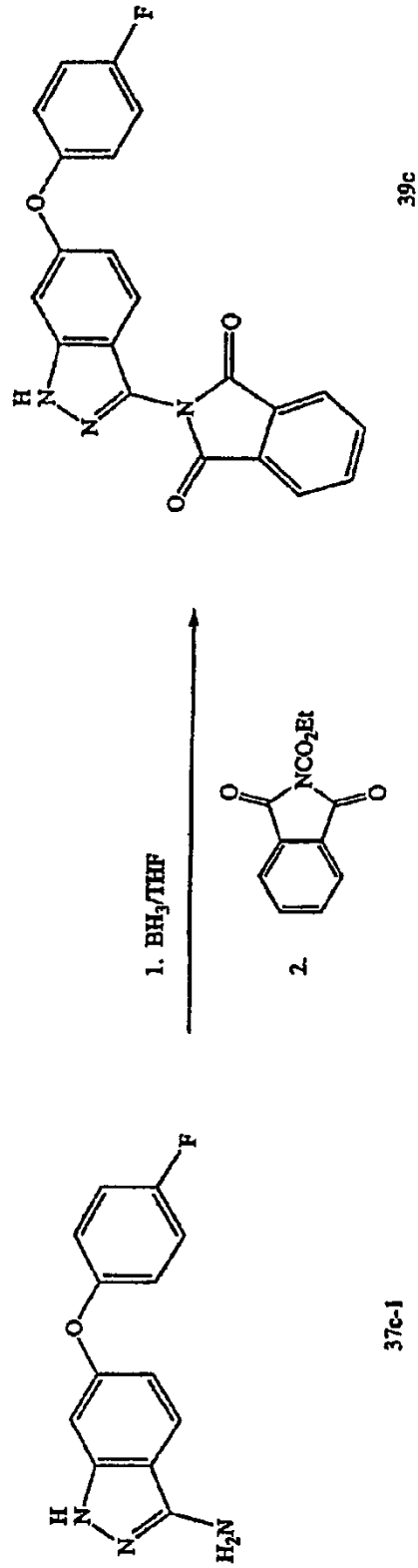


FIG. 16

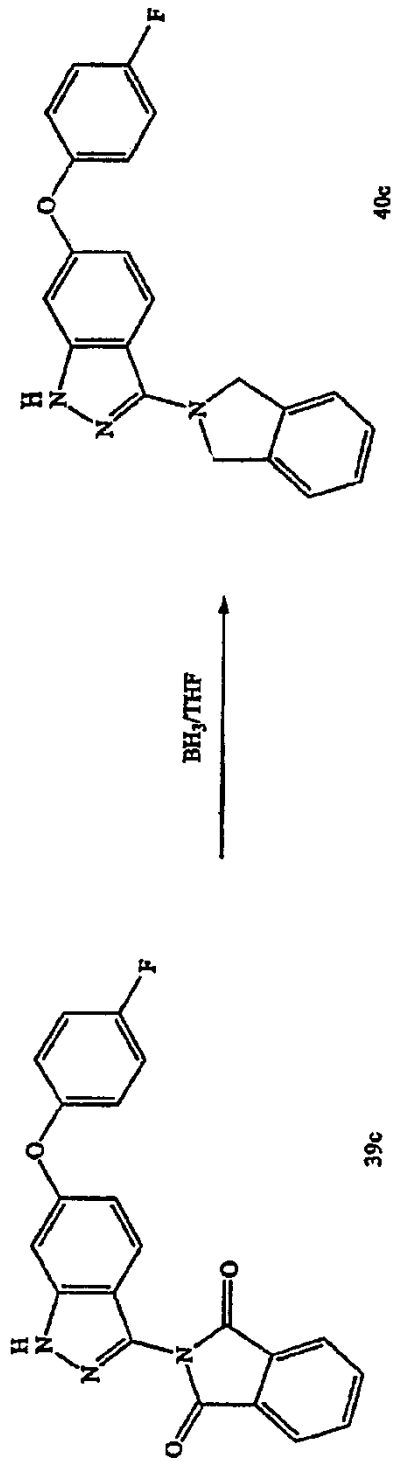


FIG. 17

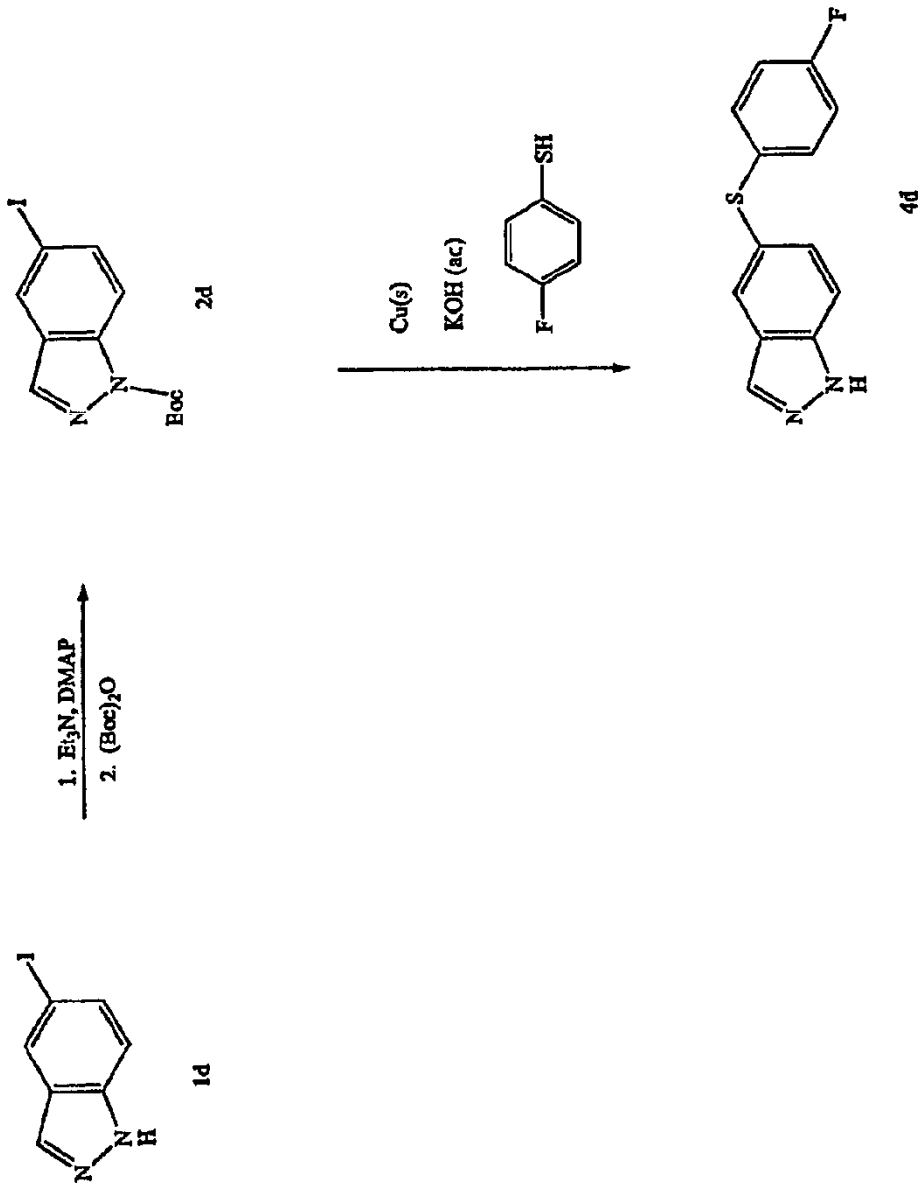


FIG. 18

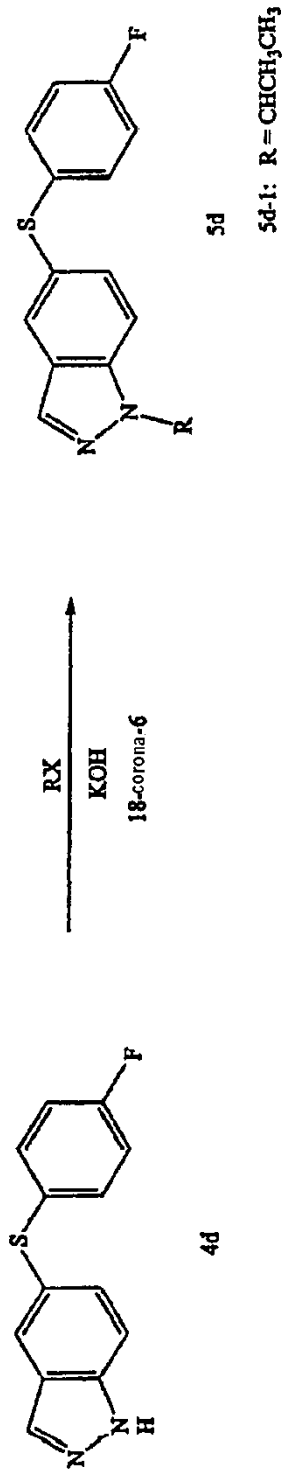
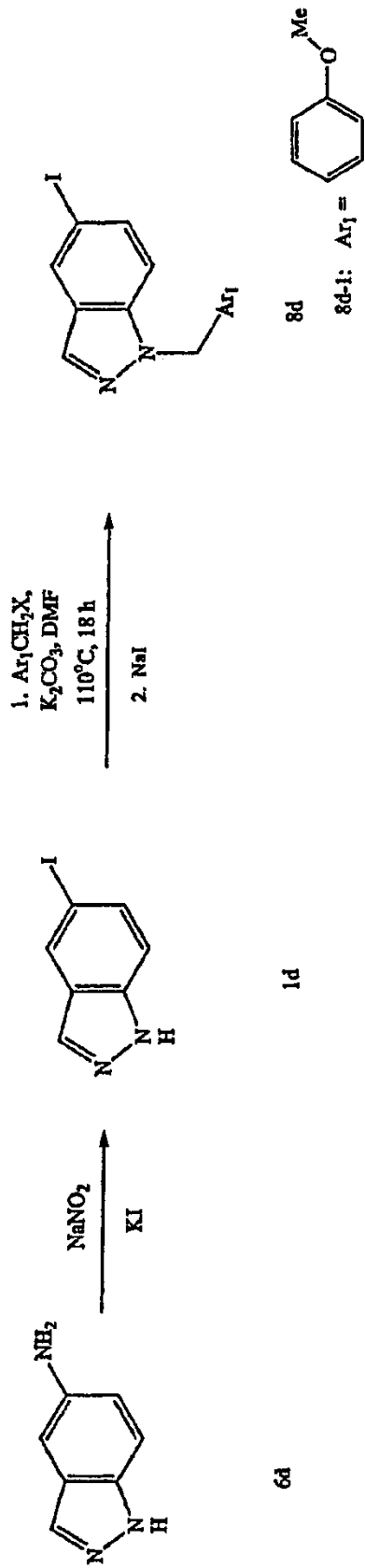


FIG. 19



**FIG. 20**

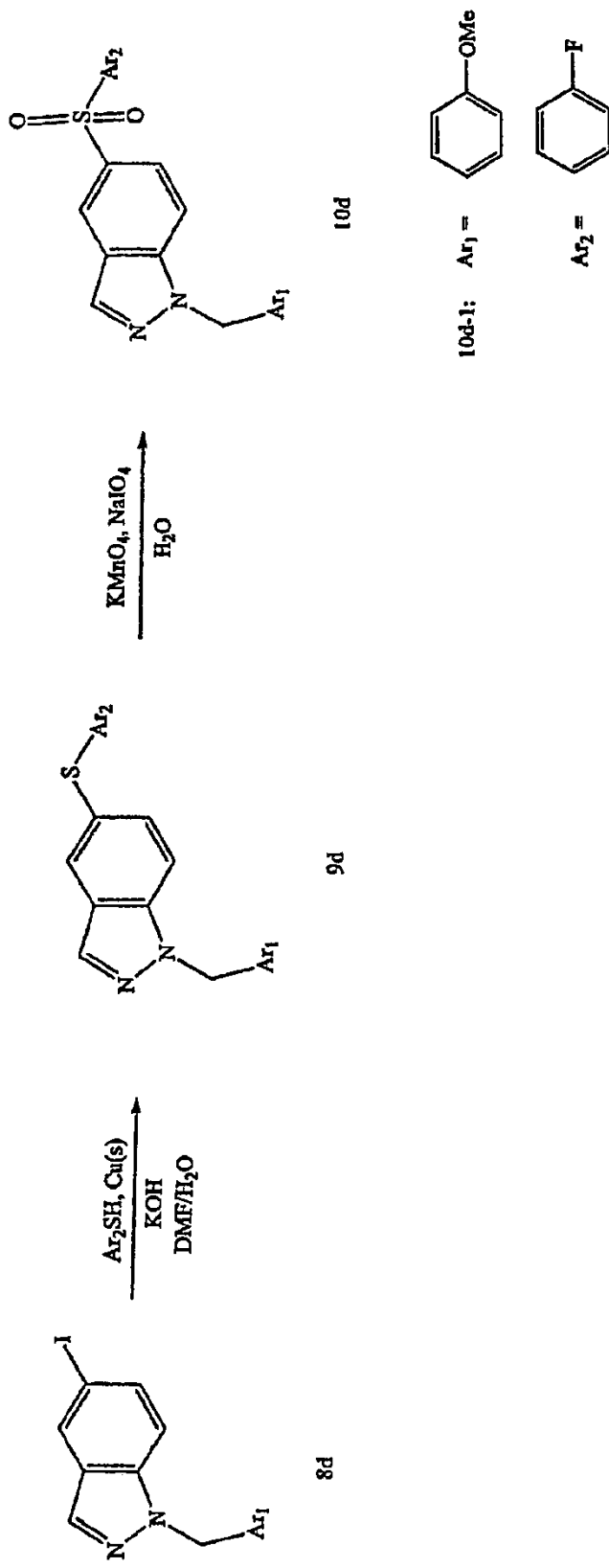
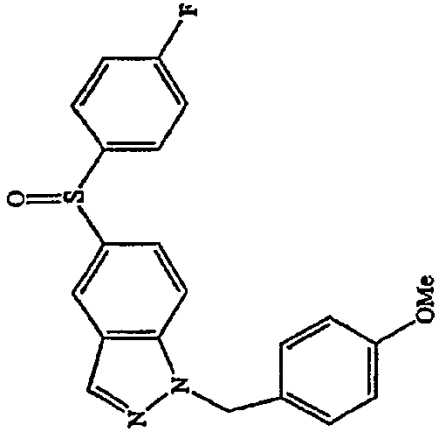
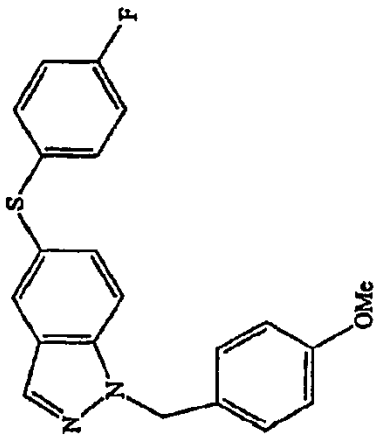
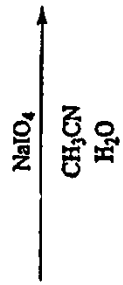


FIG. 21



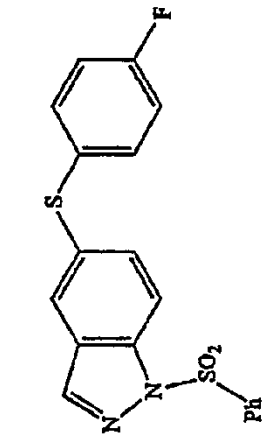


11d-1

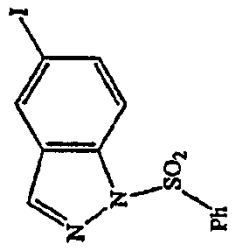
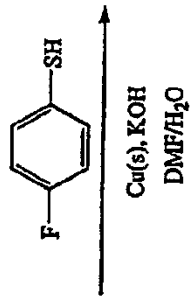


9d-1

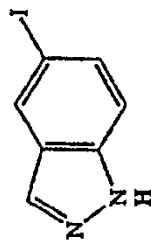
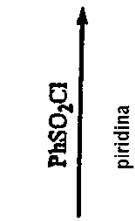
FIG. 22



13d



12d



1d

FIG. 23

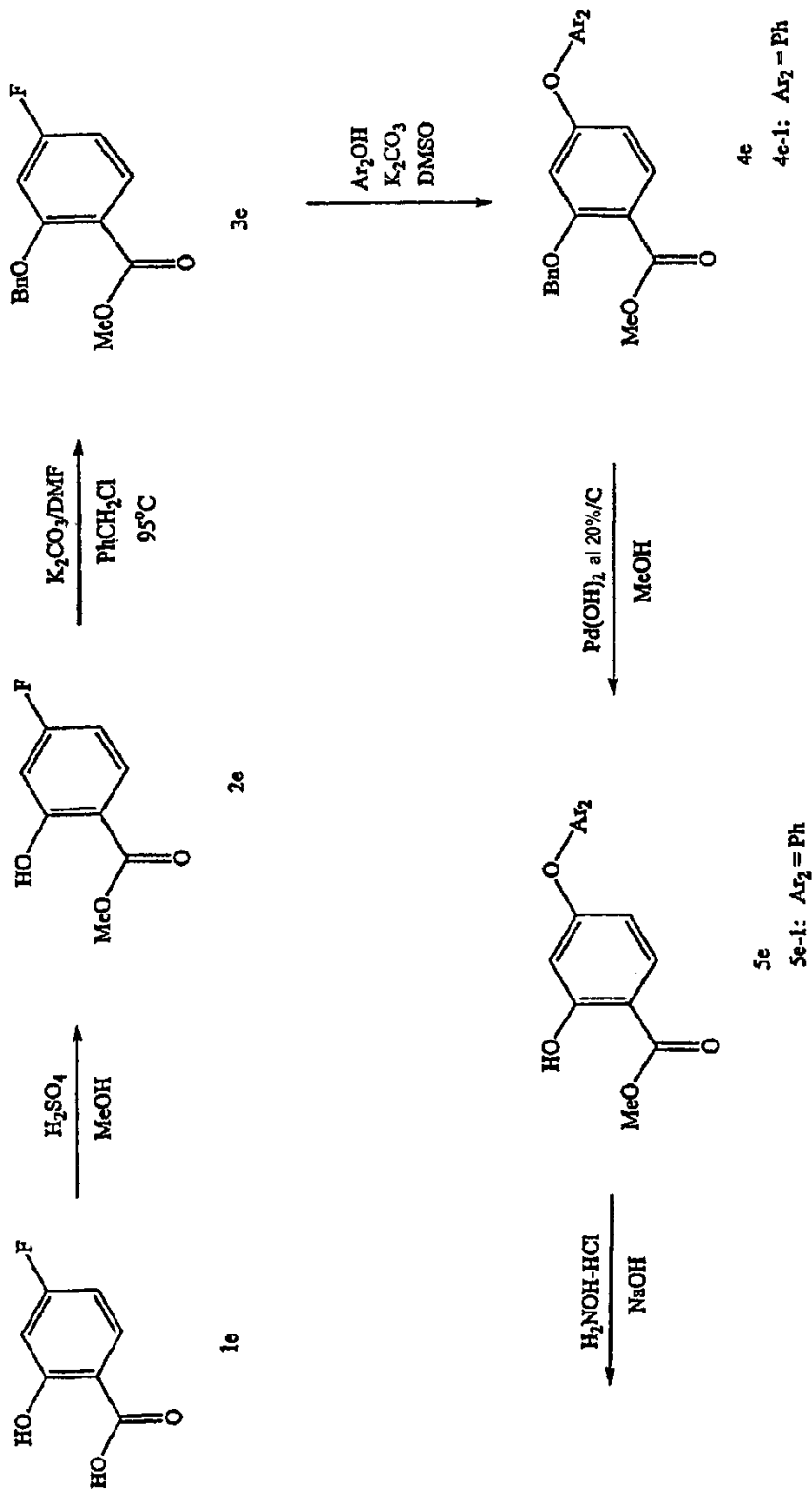
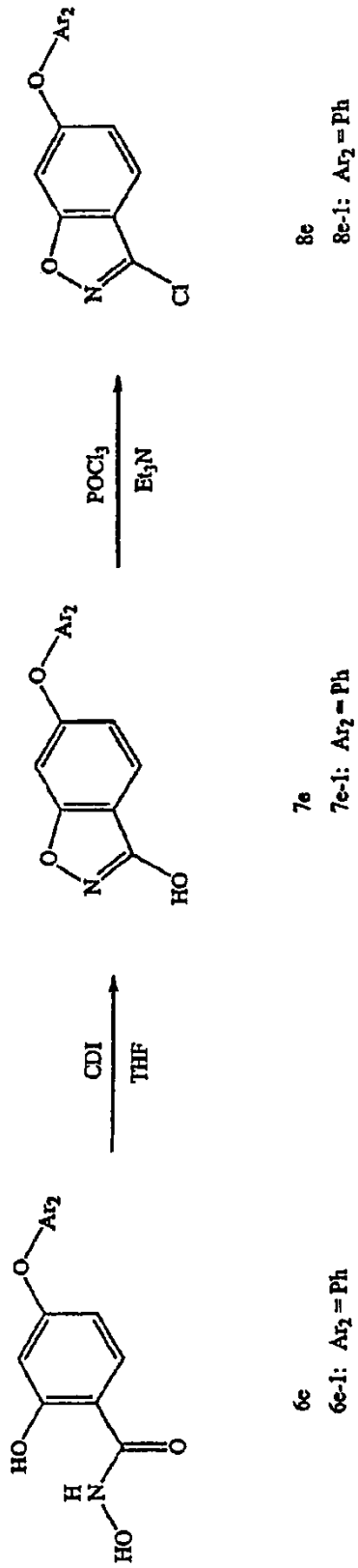
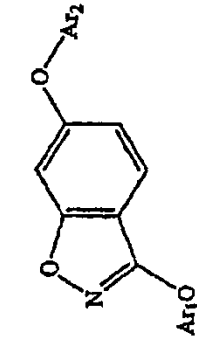


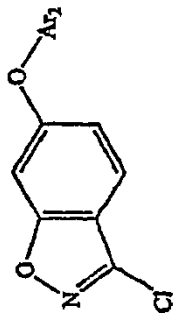
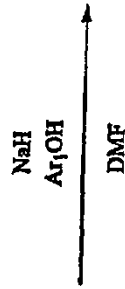
FIG. 24A



**FIG. 24B**

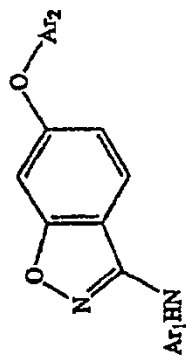


9e  
9e-1: Ar<sub>1</sub> = Ph  
Ar<sub>2</sub> = Ph



8e

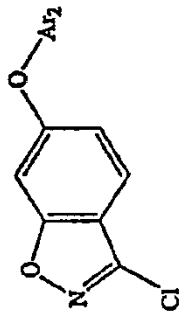
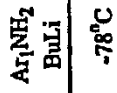
FIG. 25



10e

10e-1: Ar<sub>1</sub> = 4-MeO-Ph

Ar<sub>2</sub> = Ph



8c

**FIG. 26**

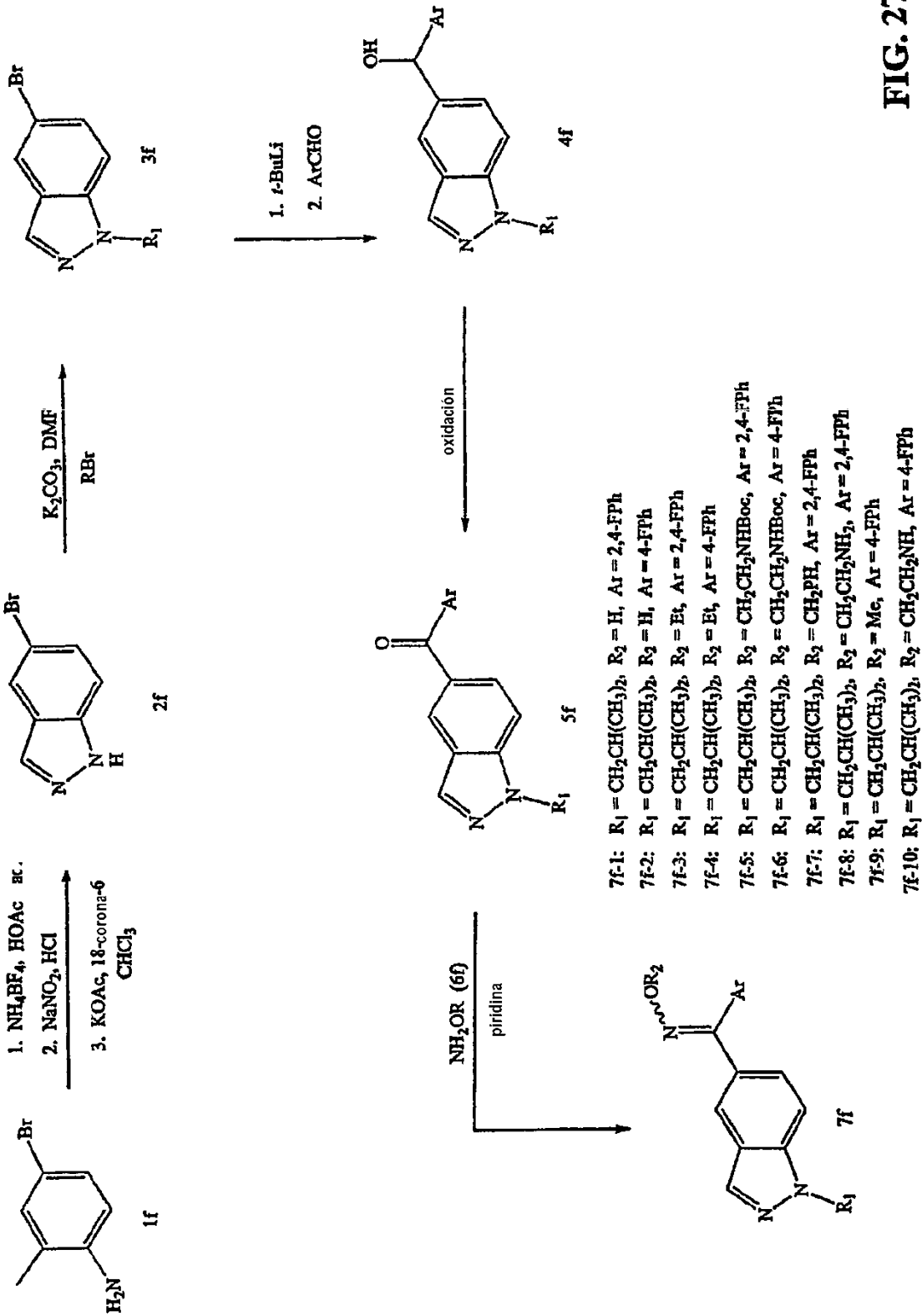


FIG. 27

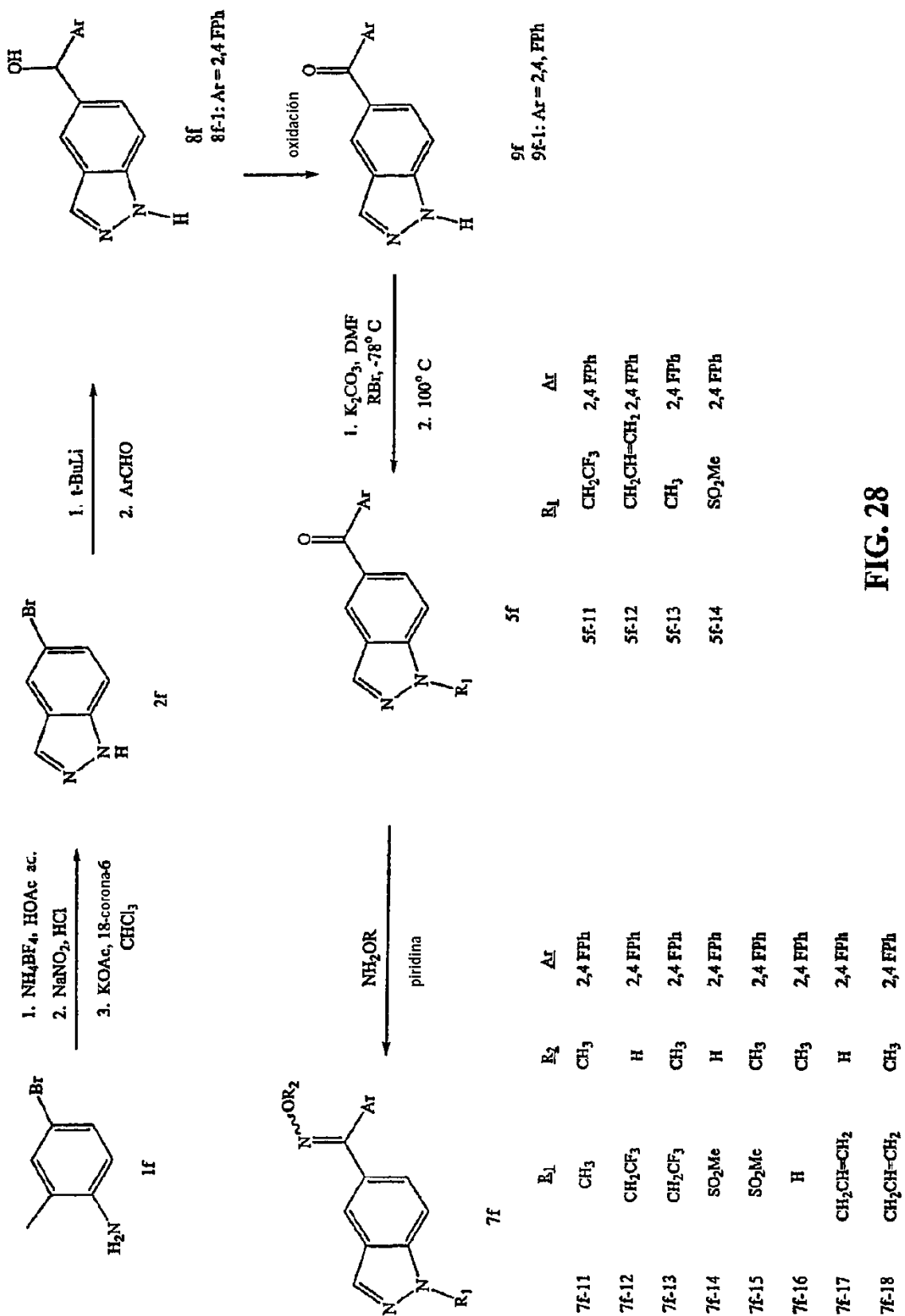
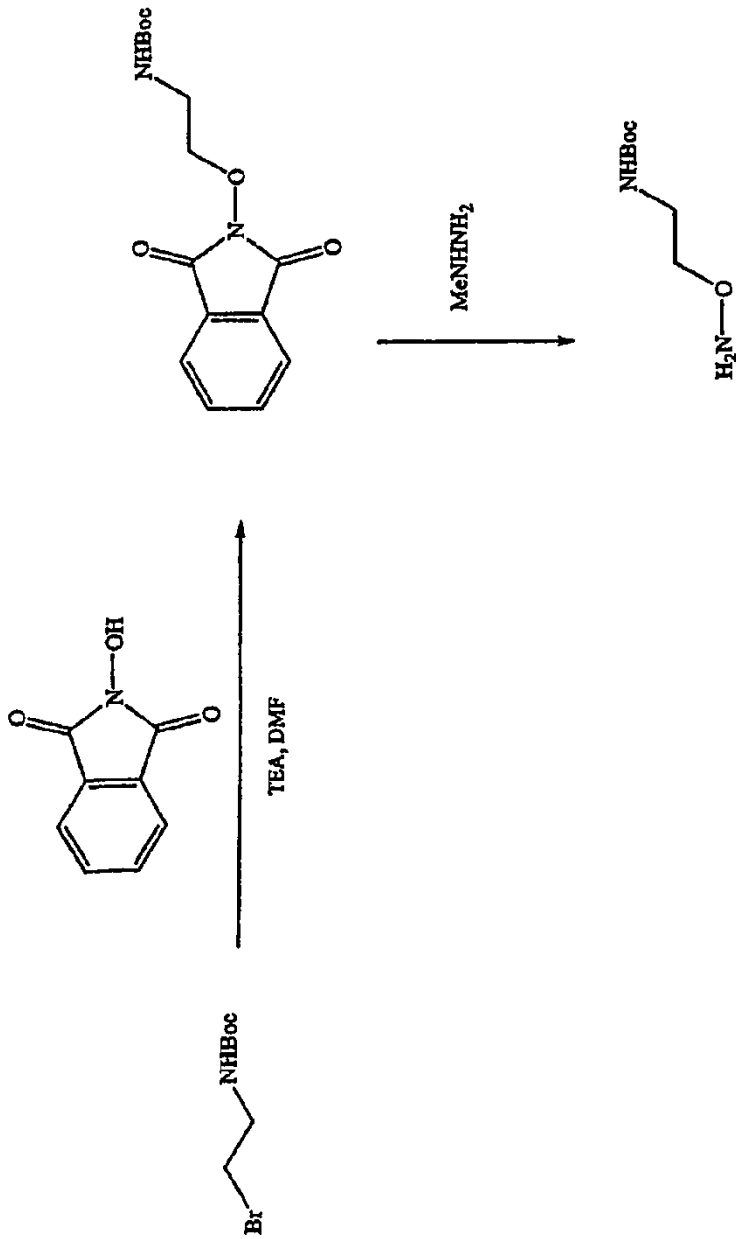


FIG. 28





**FIG. 29**

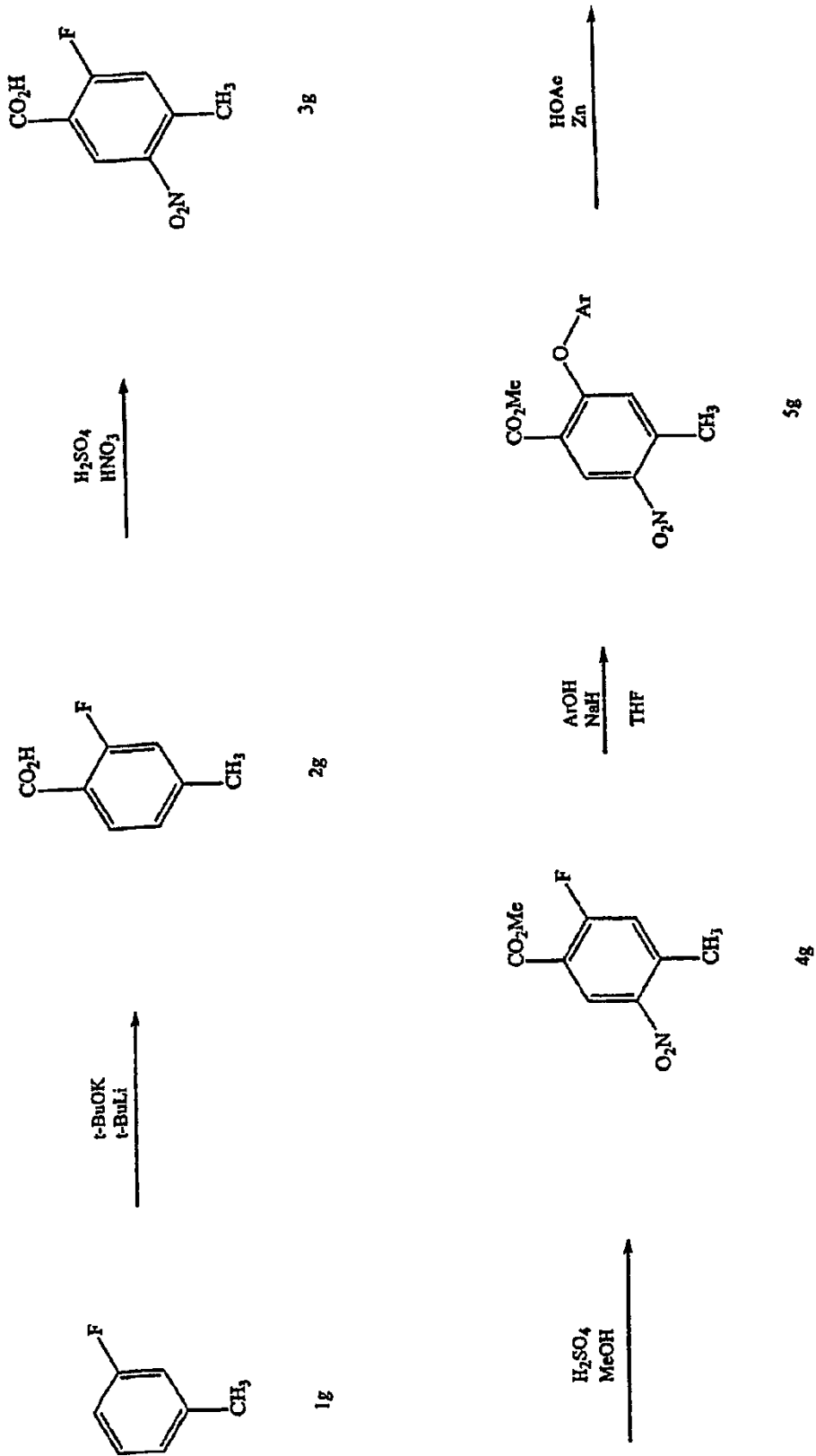


FIG. 30A

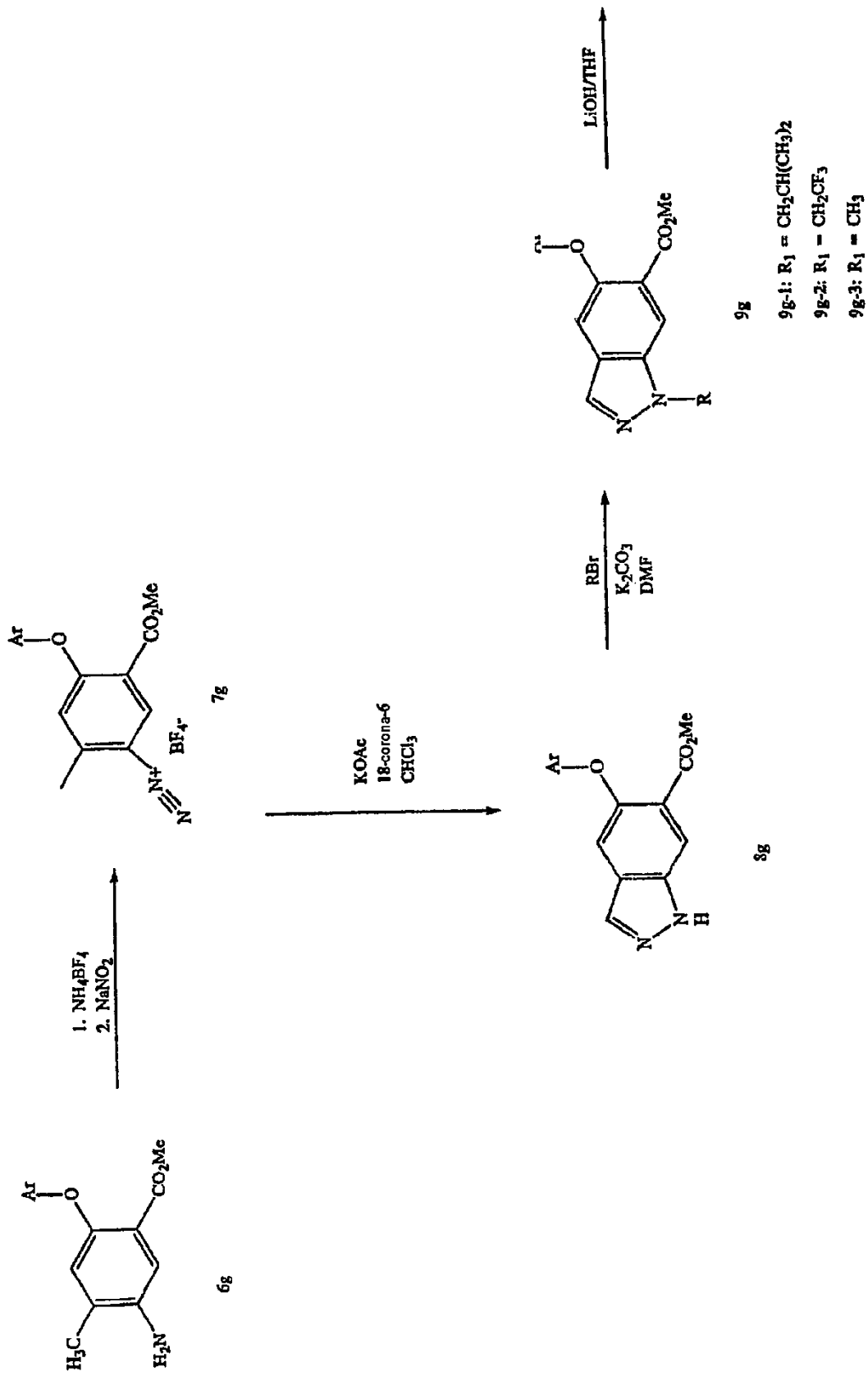


FIG. 30B

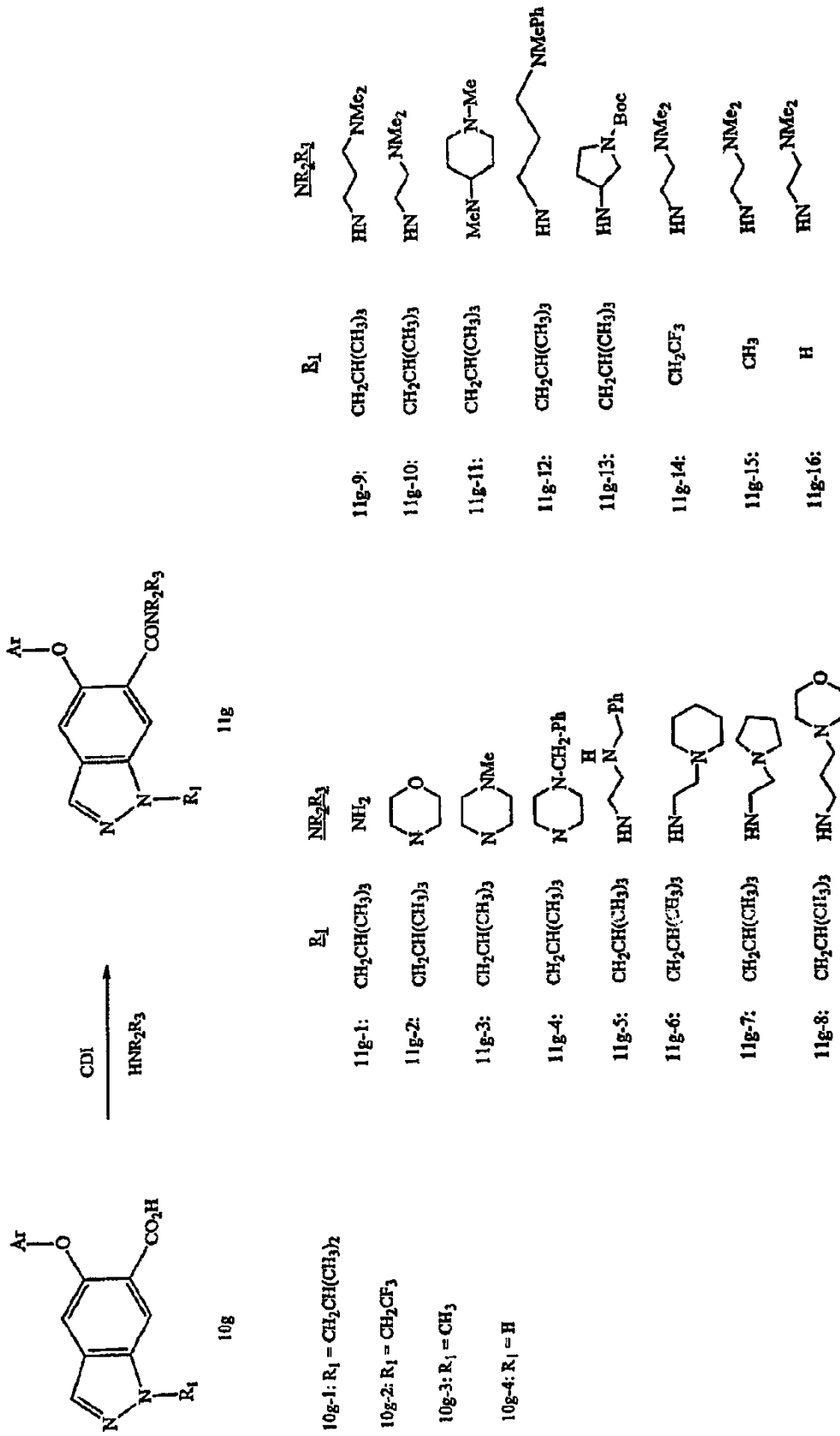
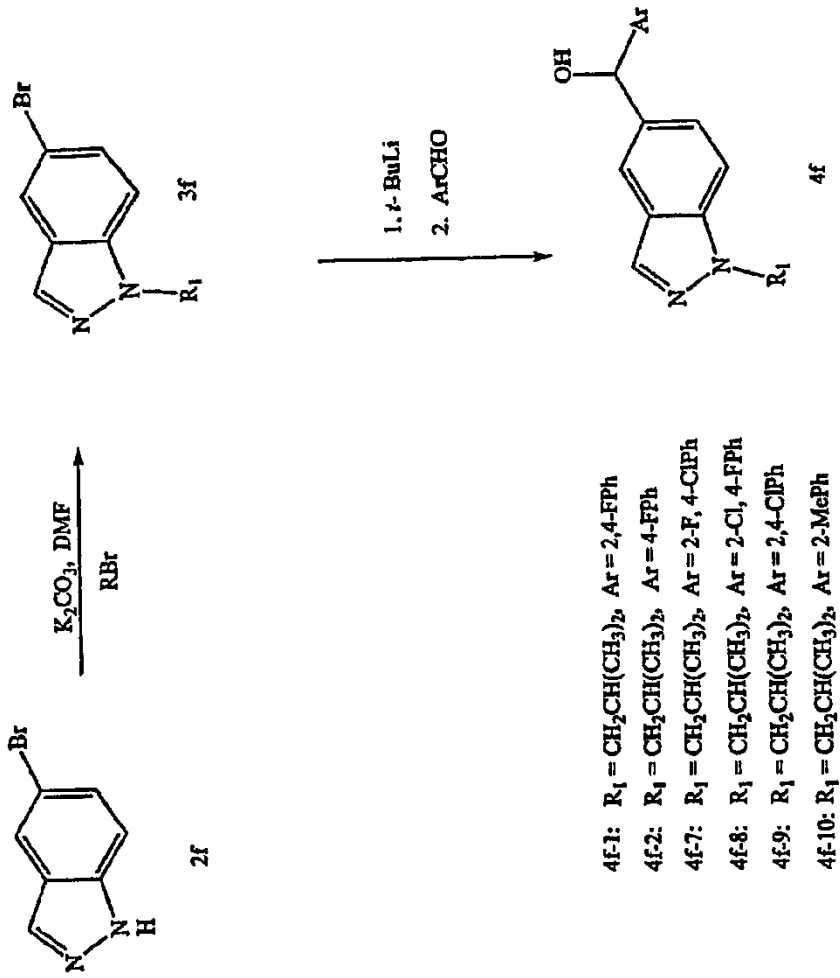
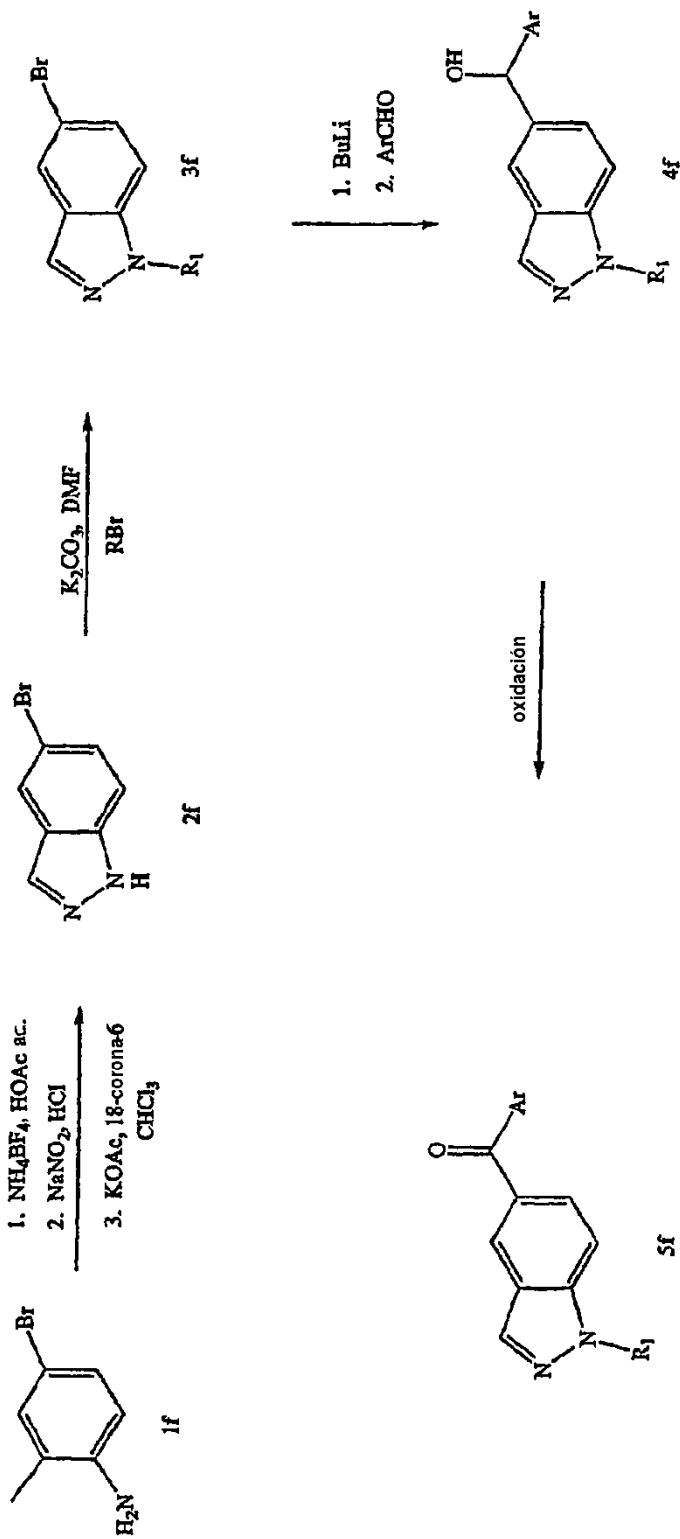


FIG. 30C



**FIG. 31**



- 5f-1:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2,4\text{-FPh}$   
**5f-2:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-FPh}$   
**5f-7:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-F, 4-CIPh}$   
**5f-8:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-Cl, 4-FPh}$   
**5f-9:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2,4\text{-CIPh}$   
**5f-10:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-MePh}$
- 4f-1:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2,4\text{-FPh}$   
**4f-2:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-FPh}$   
**4f-7:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-F, 4-CIPh}$   
**4f-8:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-Cl, 4-FPh}$   
**4f-9:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2,4\text{-CIPh}$   
**4f-10:**  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Ar} = 2\text{-MePh}$

FIG. 32

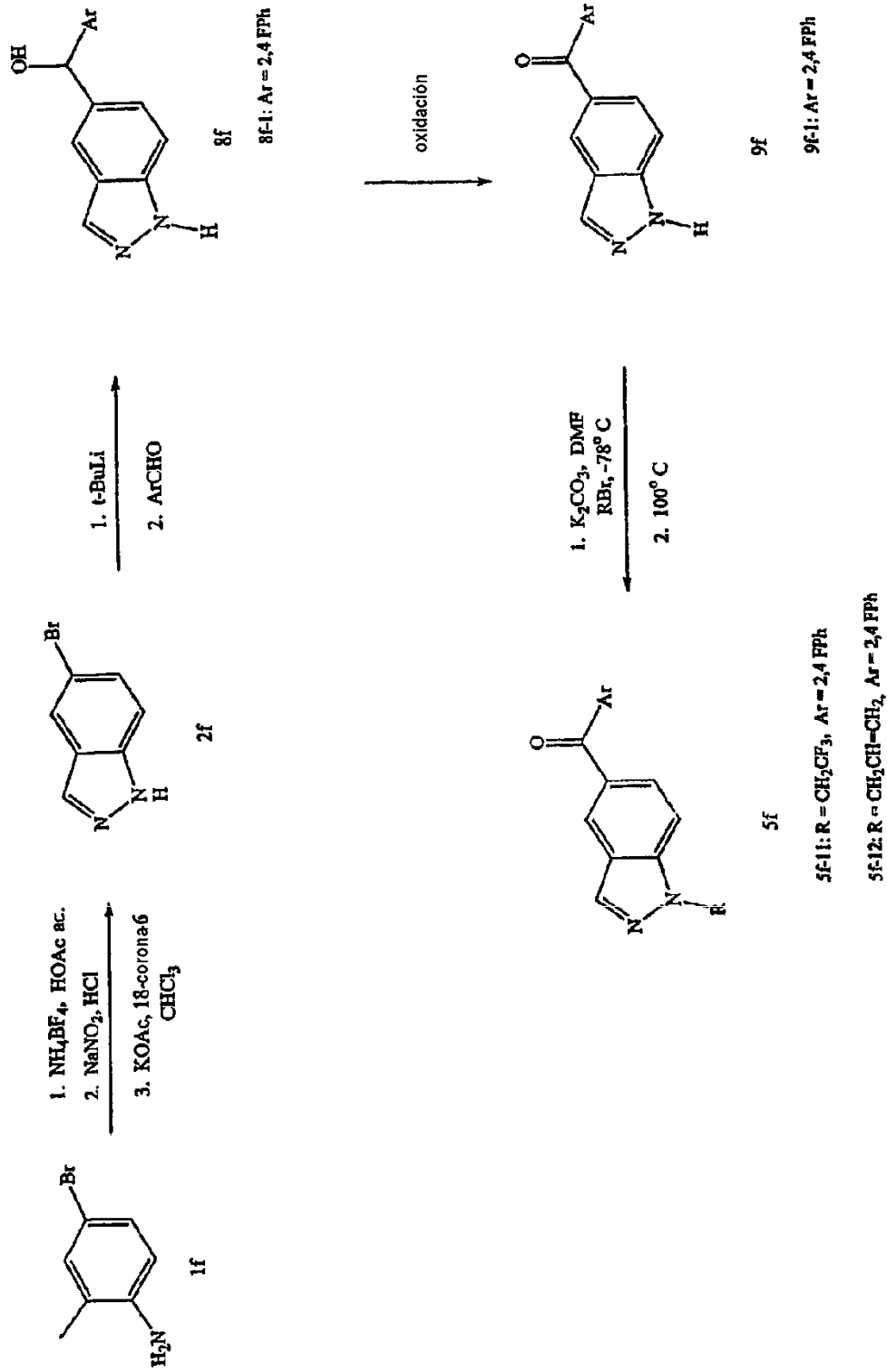
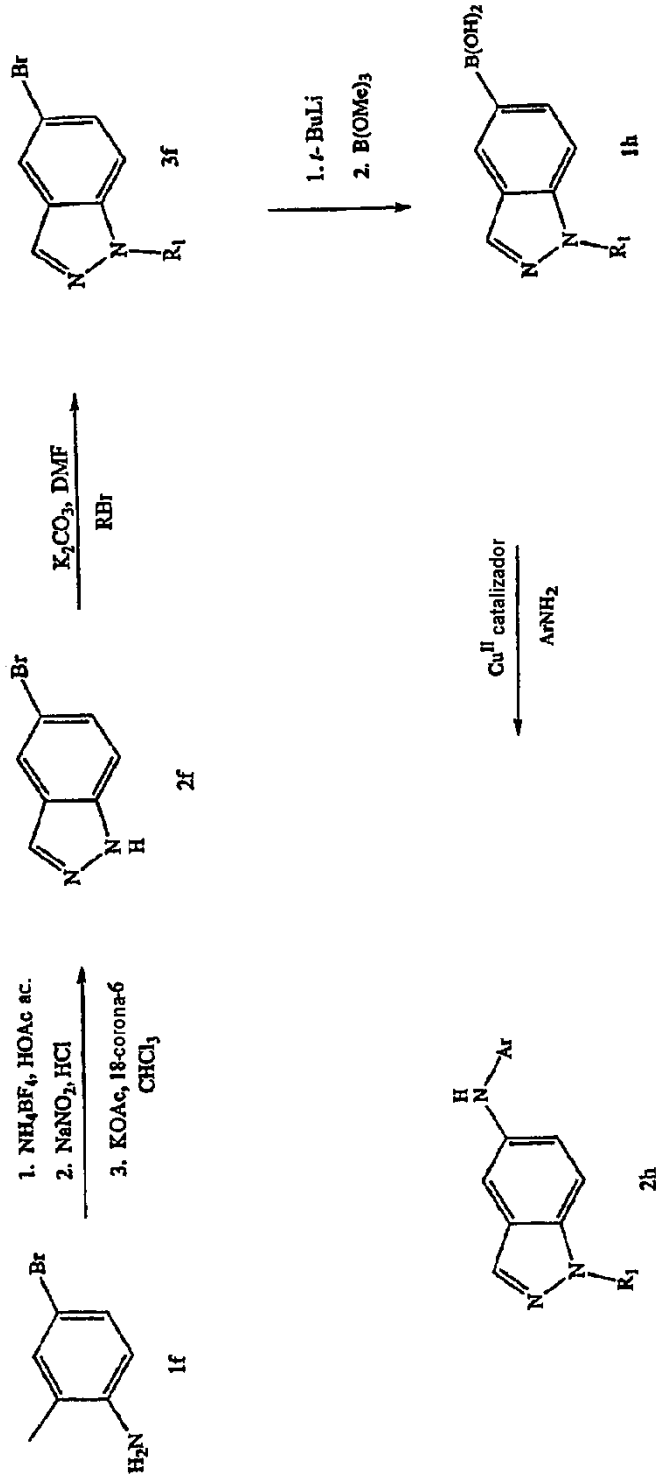


FIG. 33



- 2h-1:  $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $Ar = 2,4\text{-FP}h$   
 2h-2:  $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $Ar = 4\text{-FP}h$   
 2h-9:  $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $Ar = 2,4\text{-CF}h$   
 2h-10:  $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $Ar = 2\text{-MeF}h$

FIG. 34



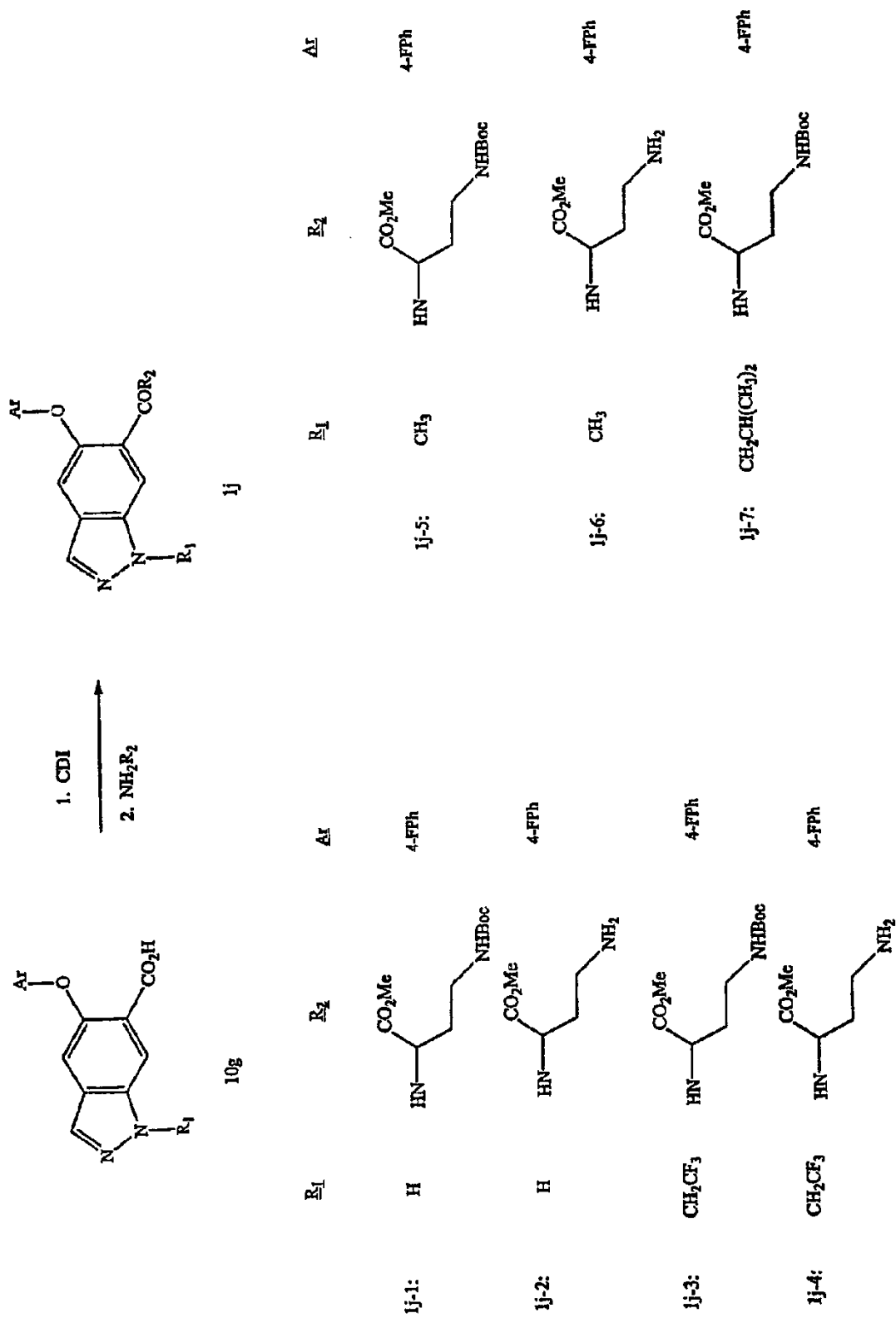
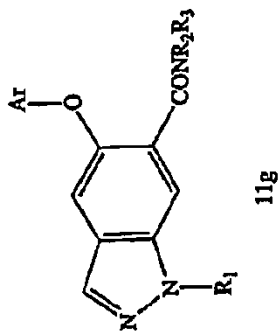
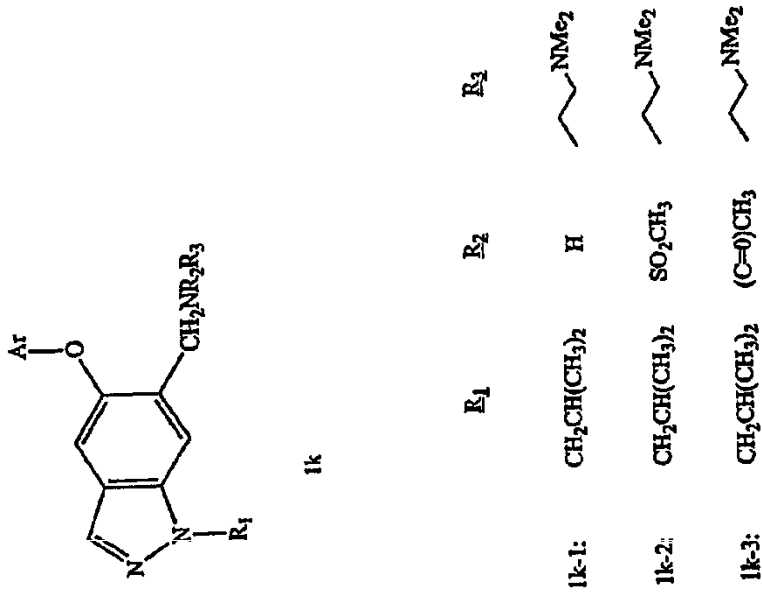


FIG. 35



11g

1k

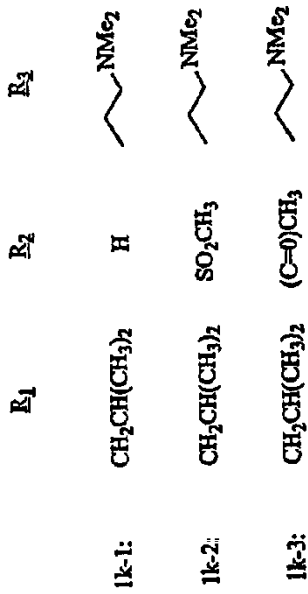
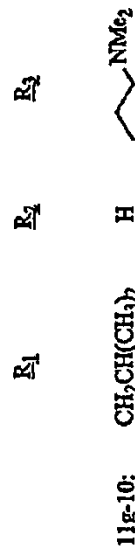
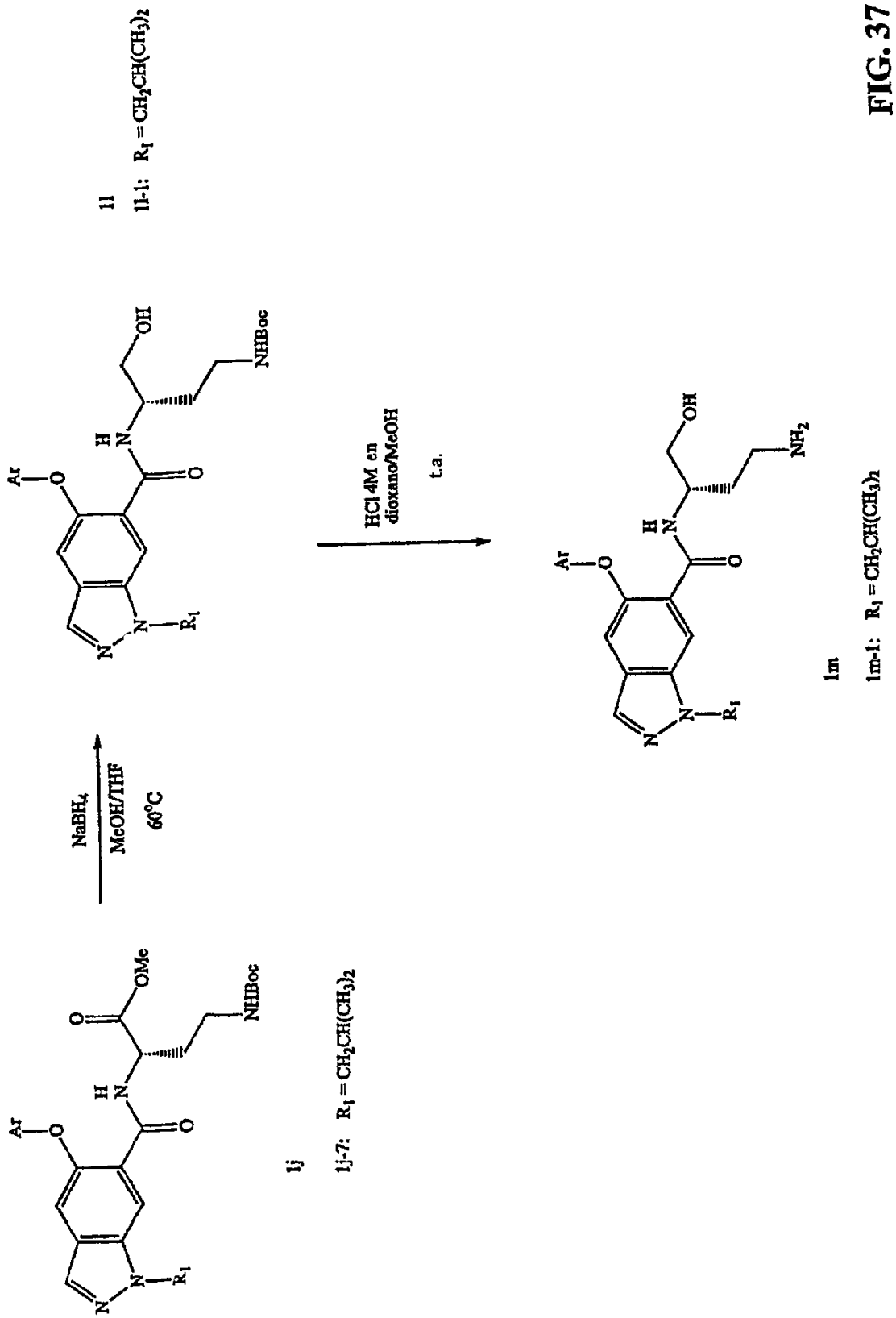


FIG. 36



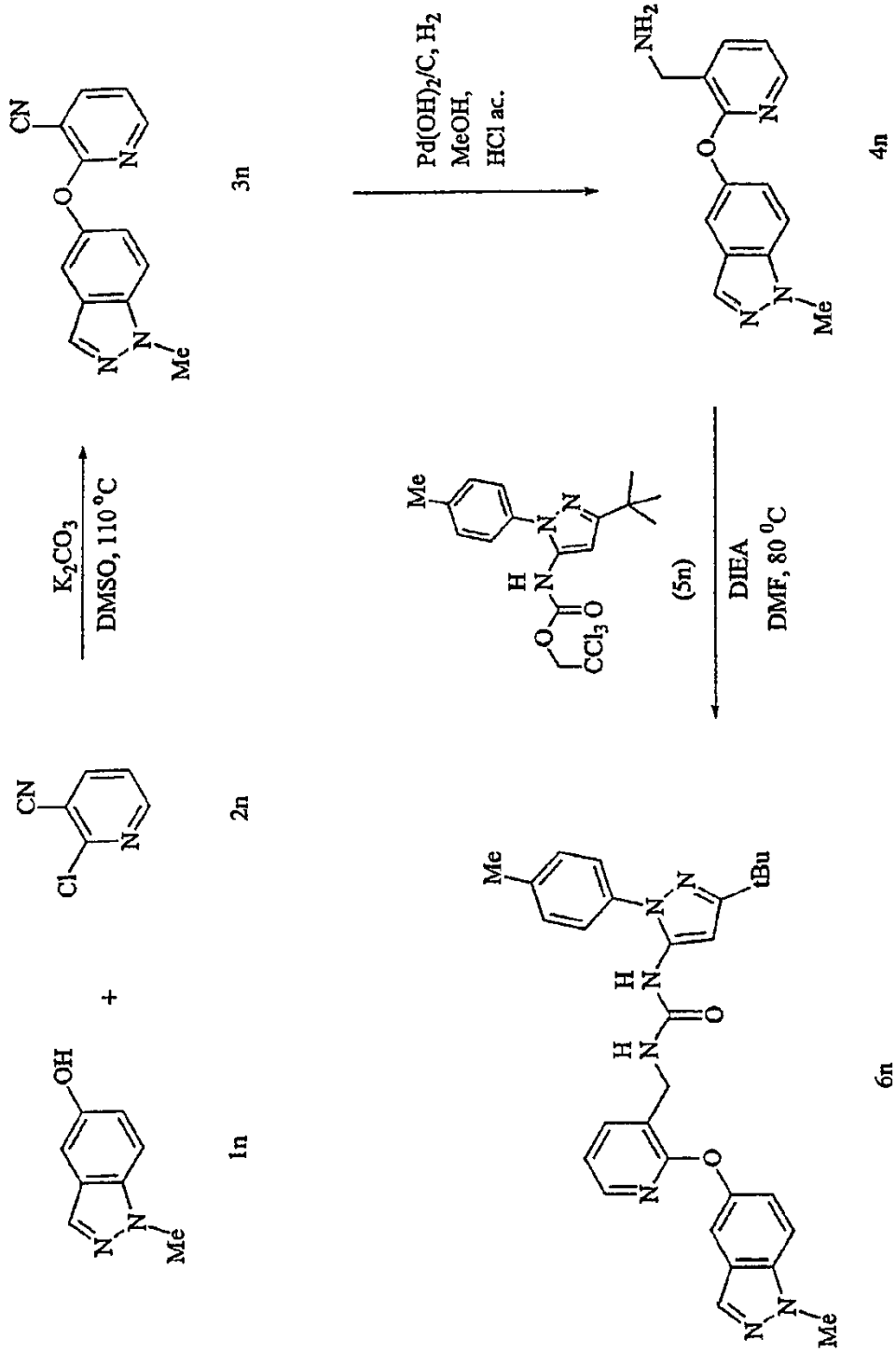


FIG. 38

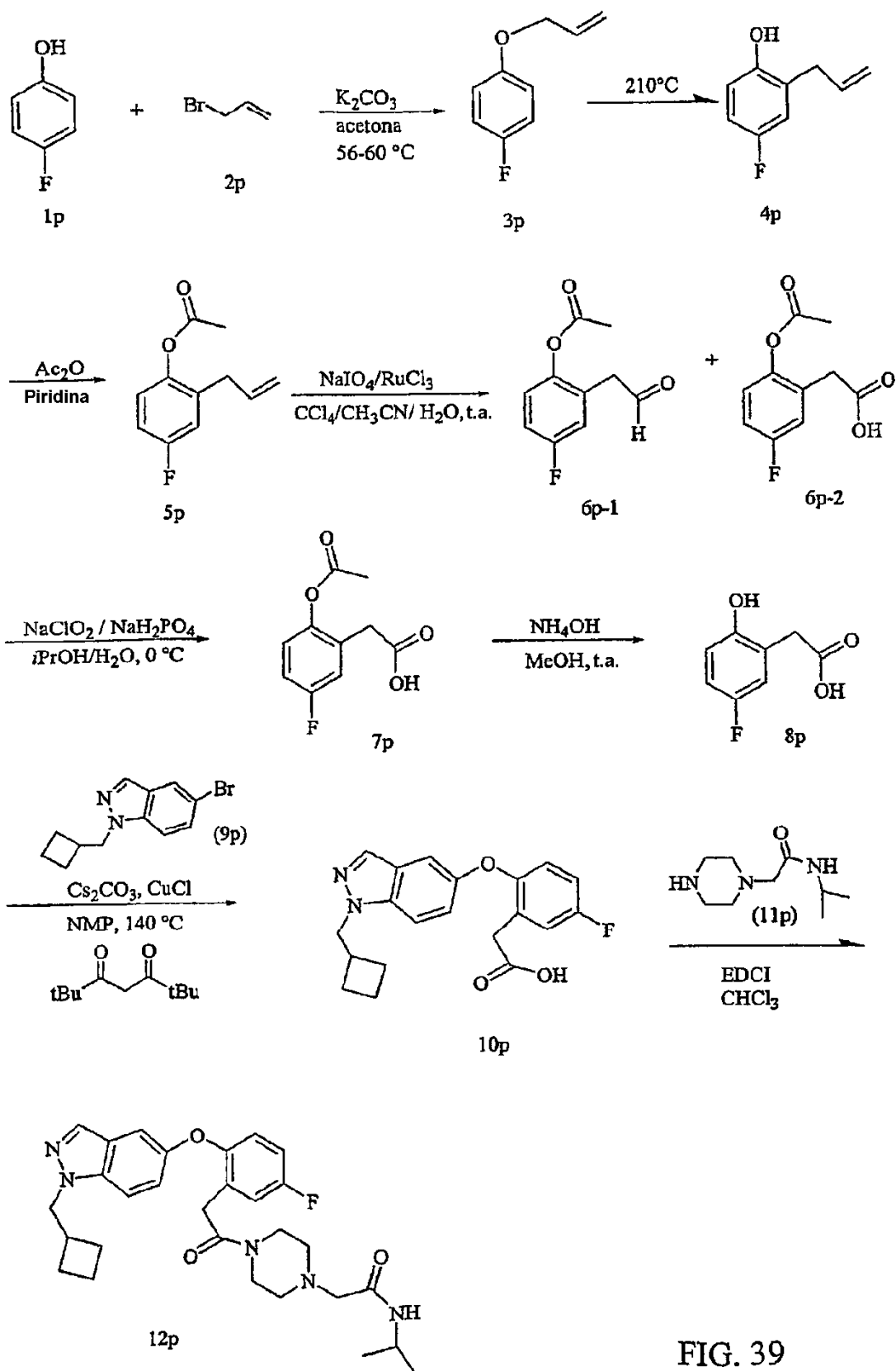
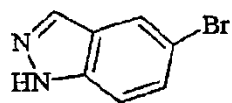
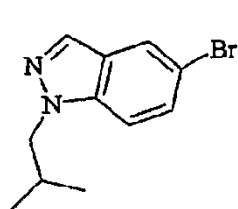
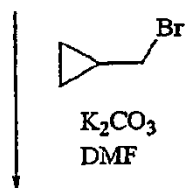


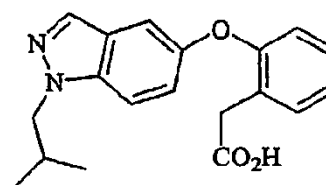
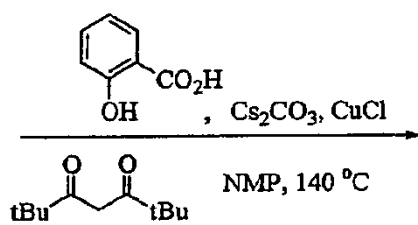
FIG. 39



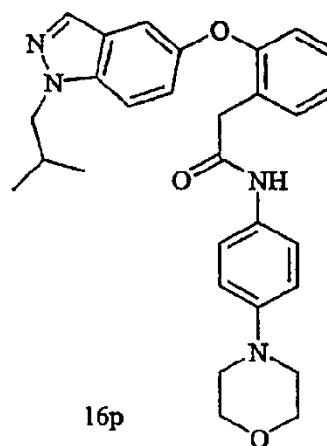
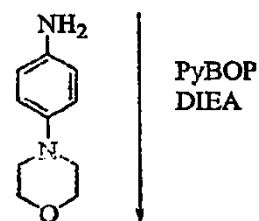
13p



14p



15p



16p

FIG. 40

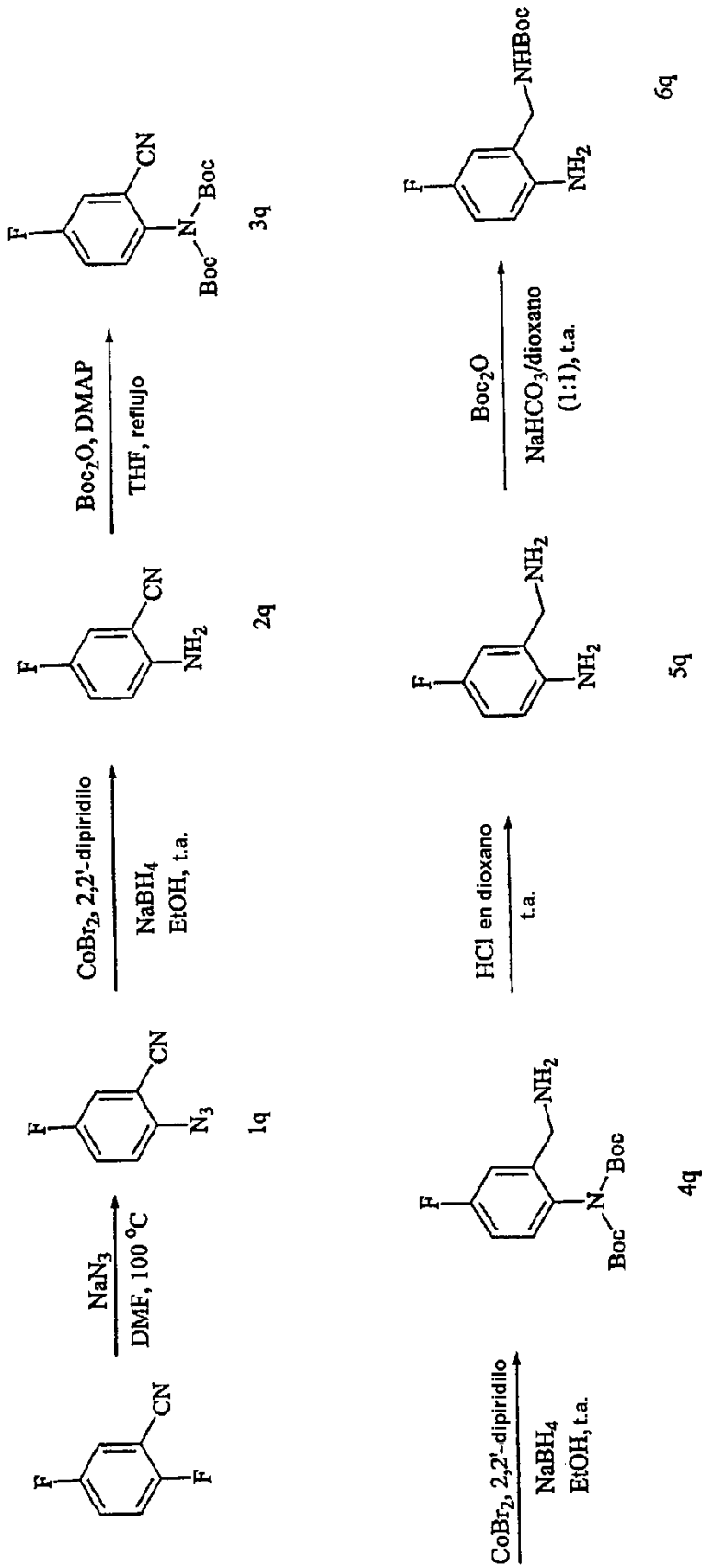


FIG. 41A

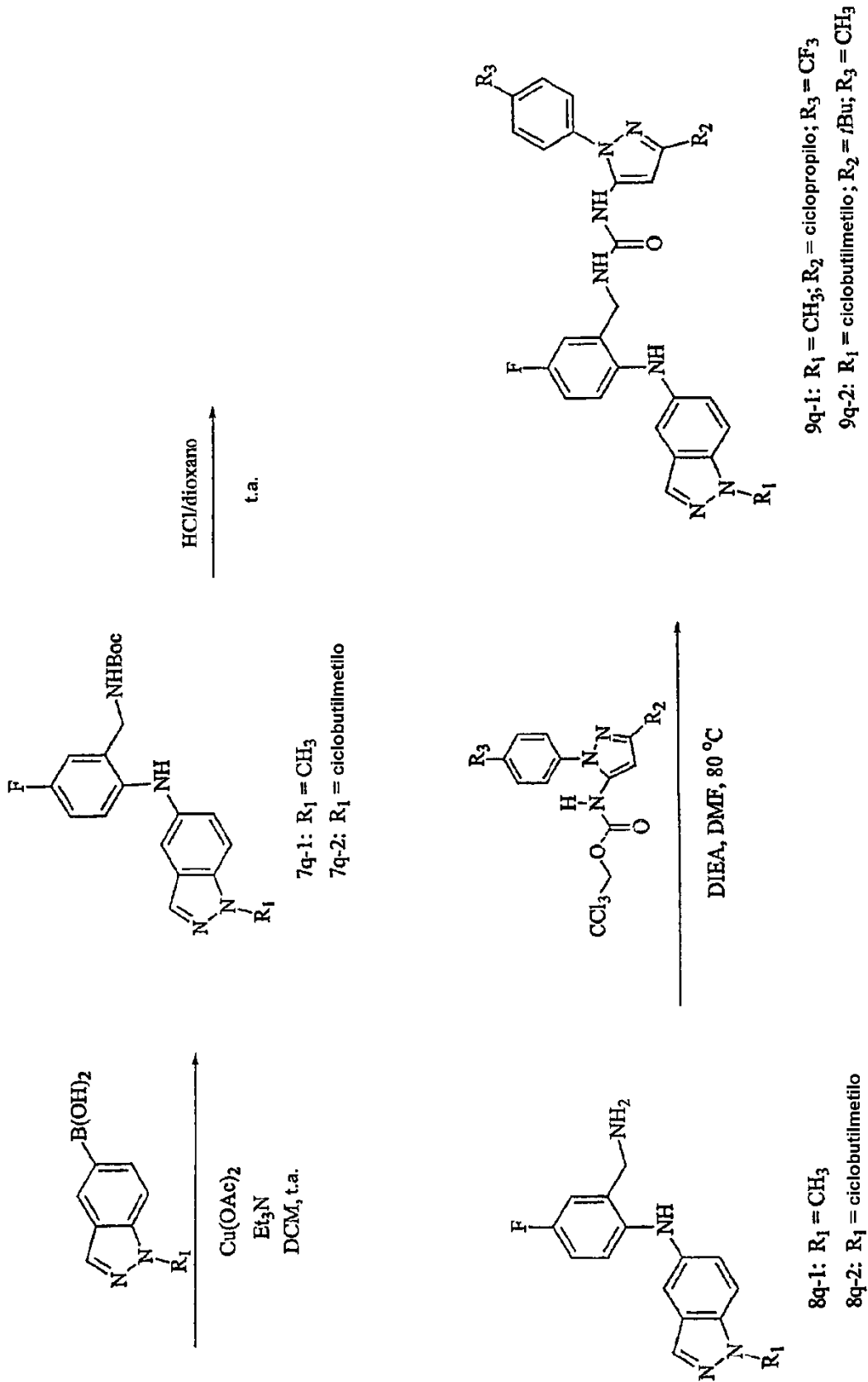
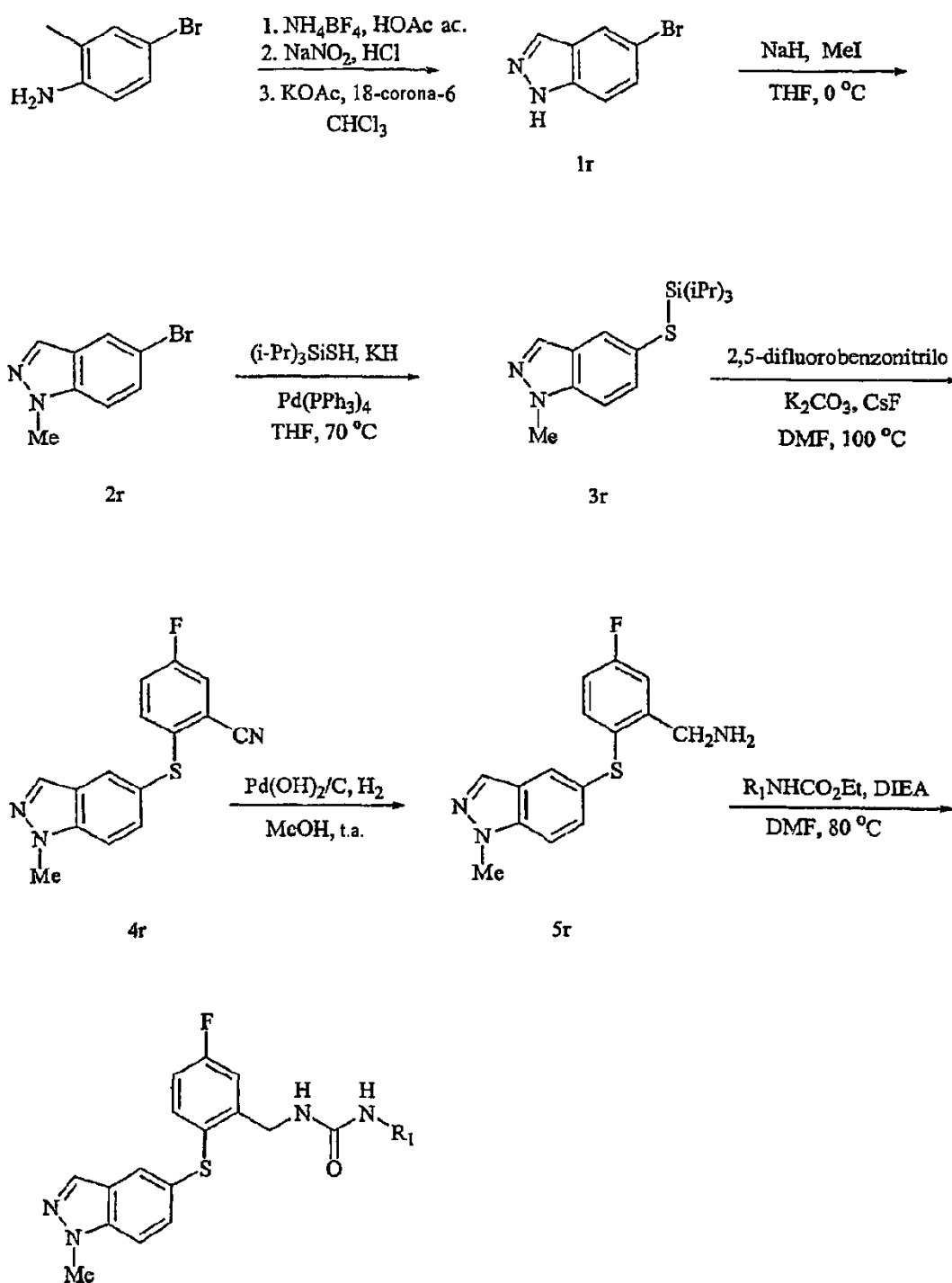


FIG. 41B





6r-1:  $\text{R}_1 = 5\text{-ciclopropil-2-(4'\text{-clorofenil})-2H\text{-pirazol-3-ilo}$

6r-2:  $\text{R}_1 = 5\text{-}i\text{-Butil-2-(4'\text{-clorofenil})-2H\text{-pirazol-3-ilo}$

FIG. 42

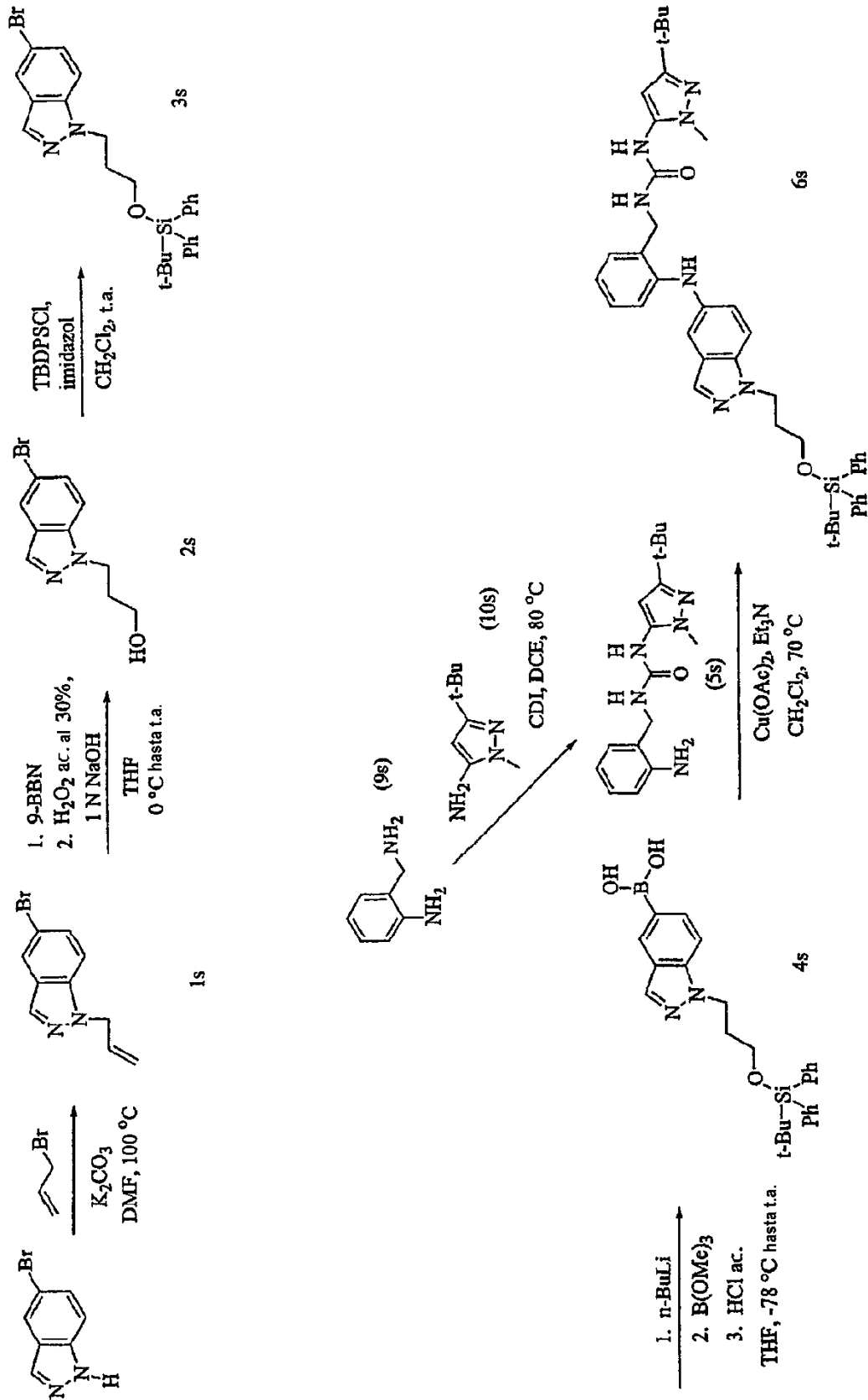


FIG. 43A

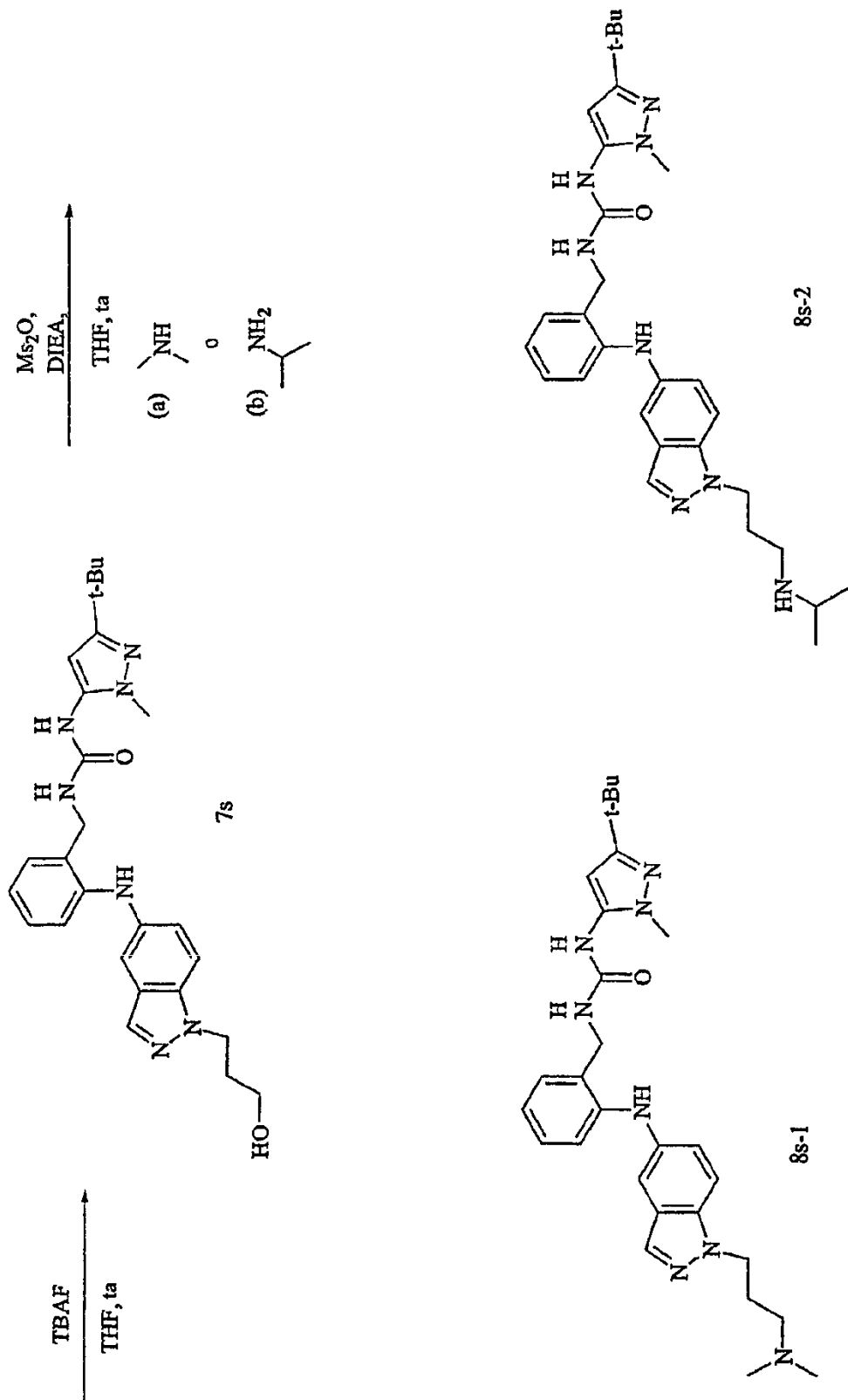


FIG. 43B

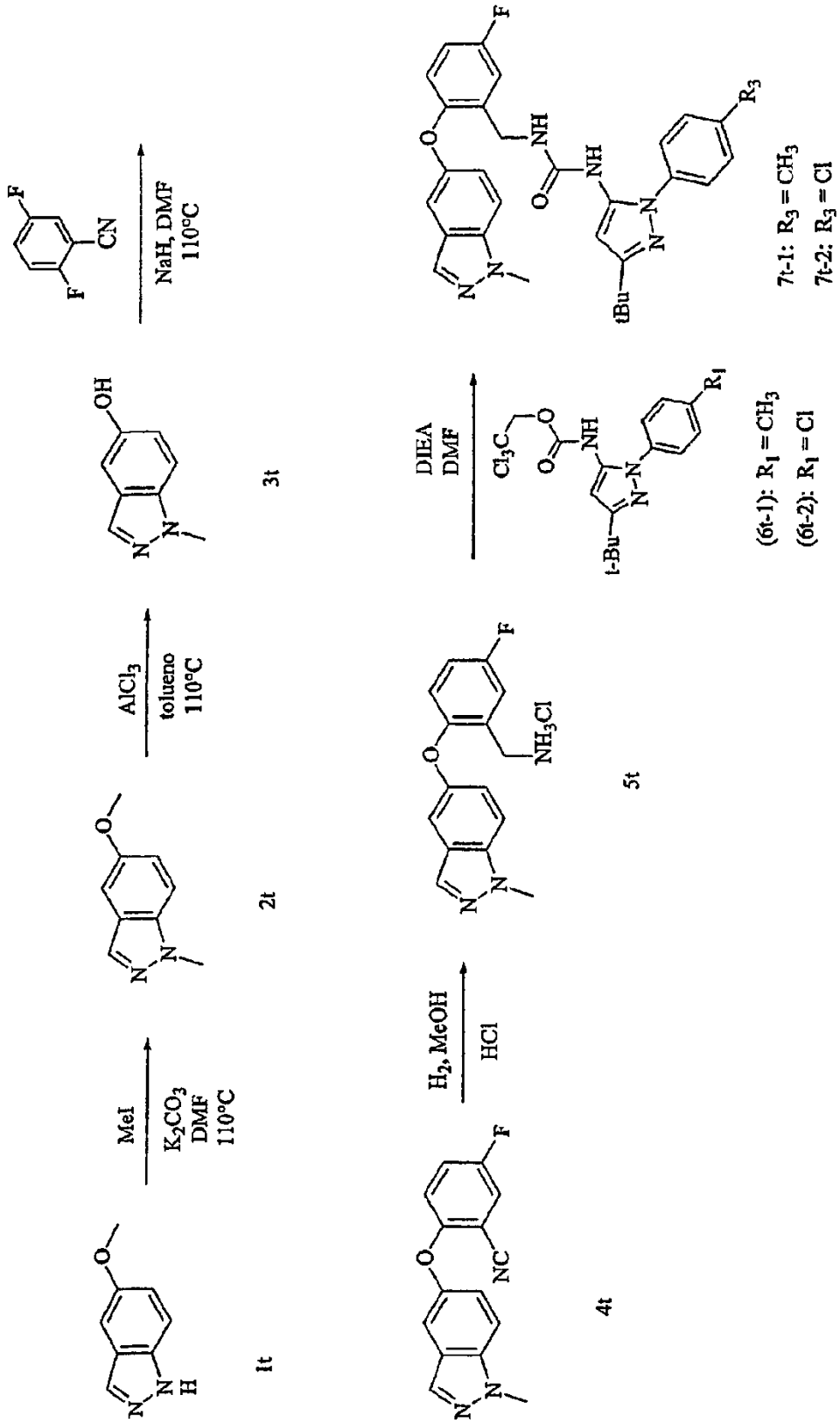


FIG. 44

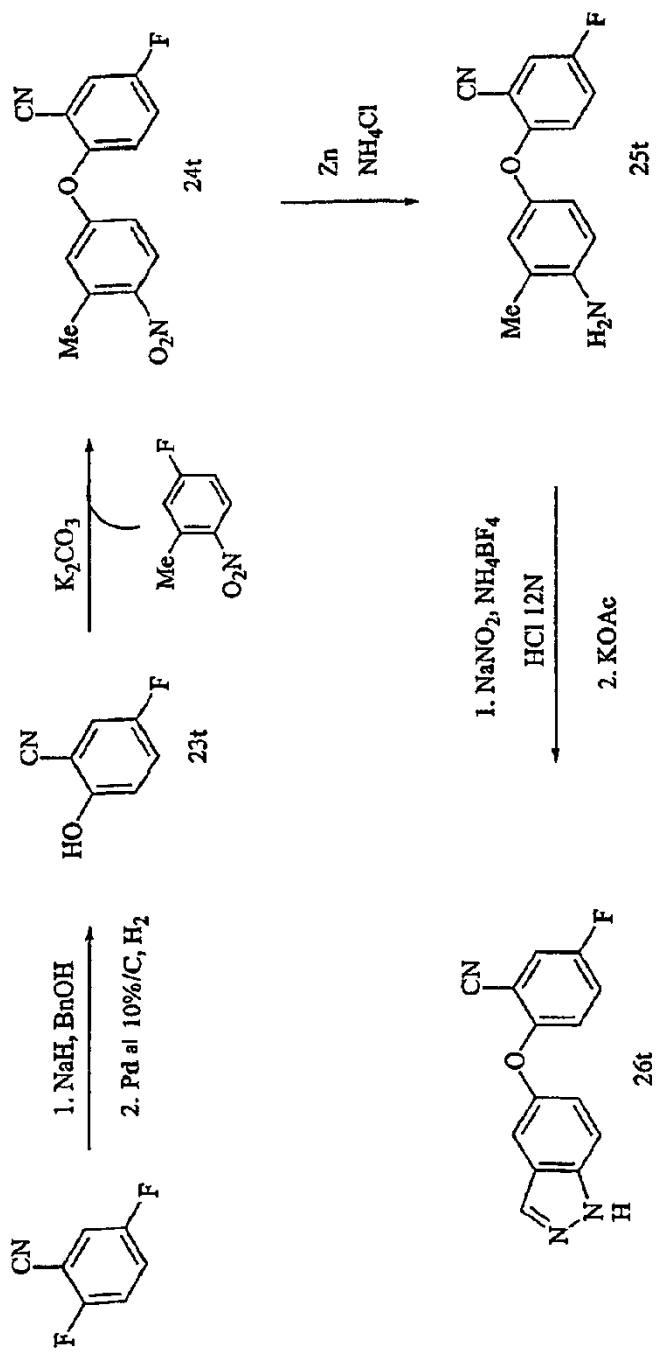


FIG. 45

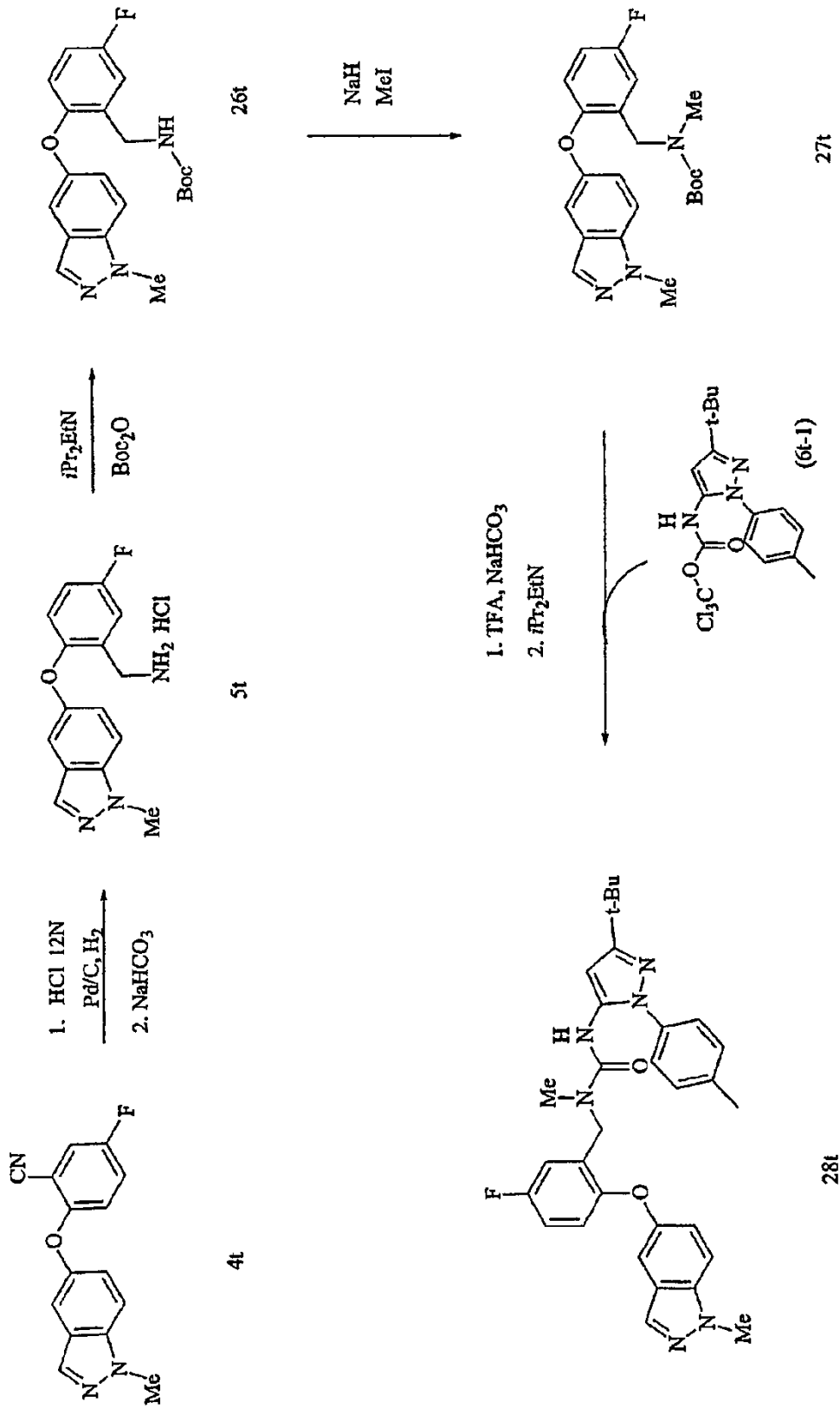


FIG. 46

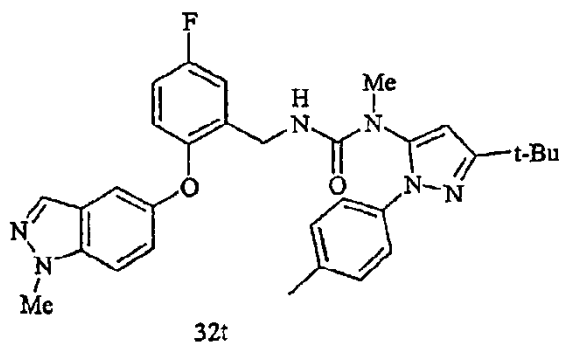
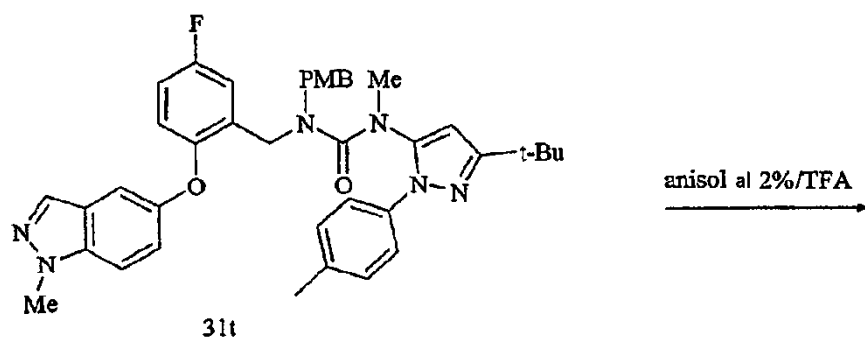
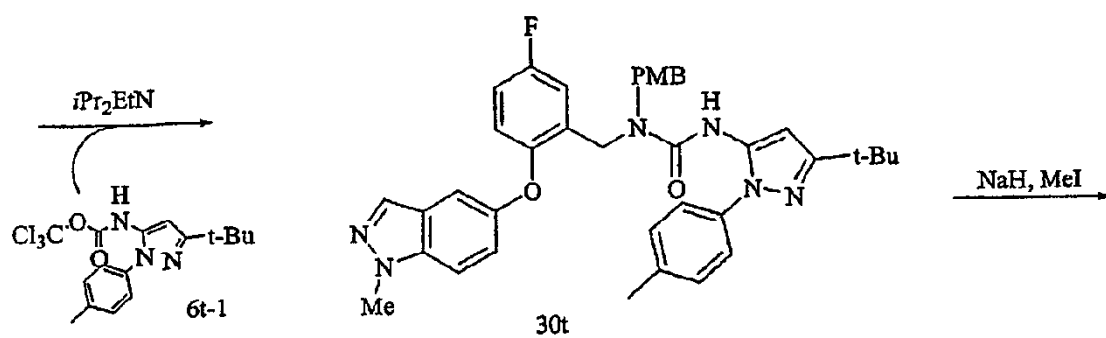
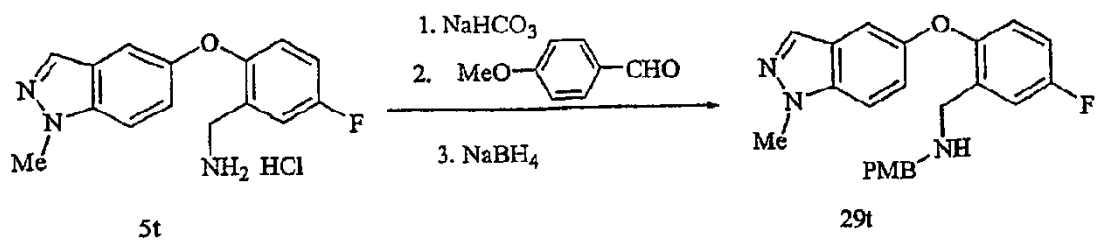


FIG. 47

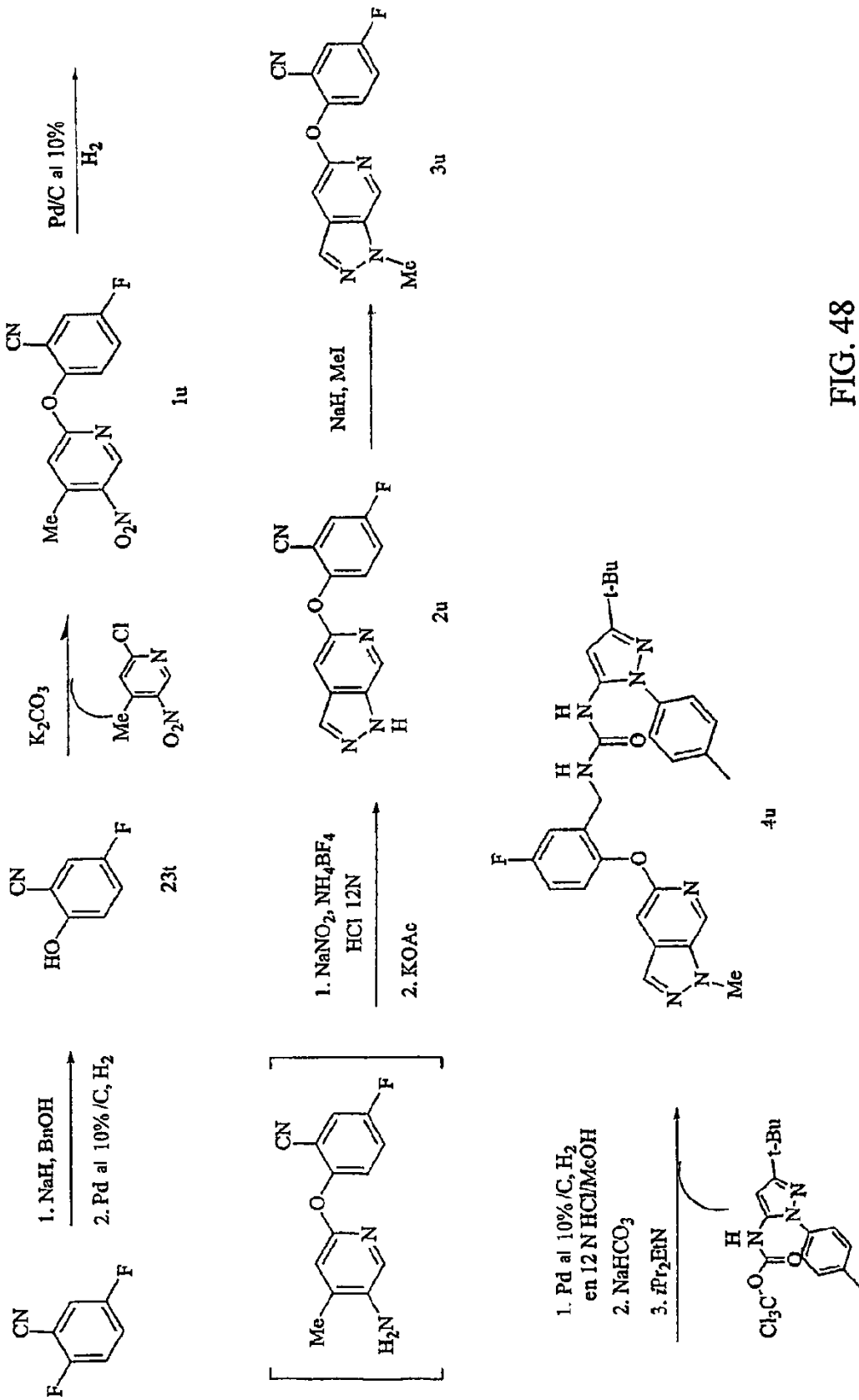


FIG. 48



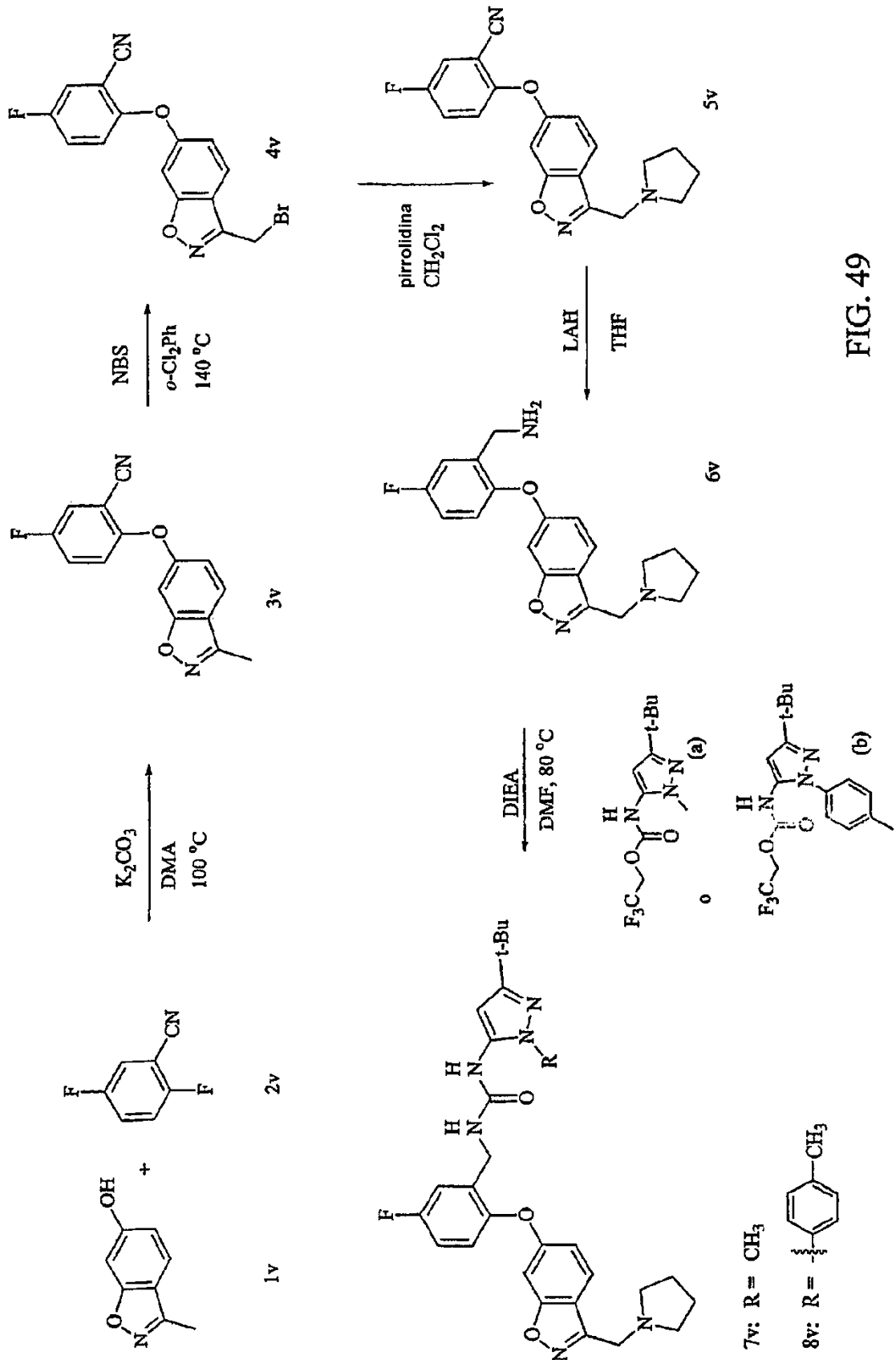


FIG. 49

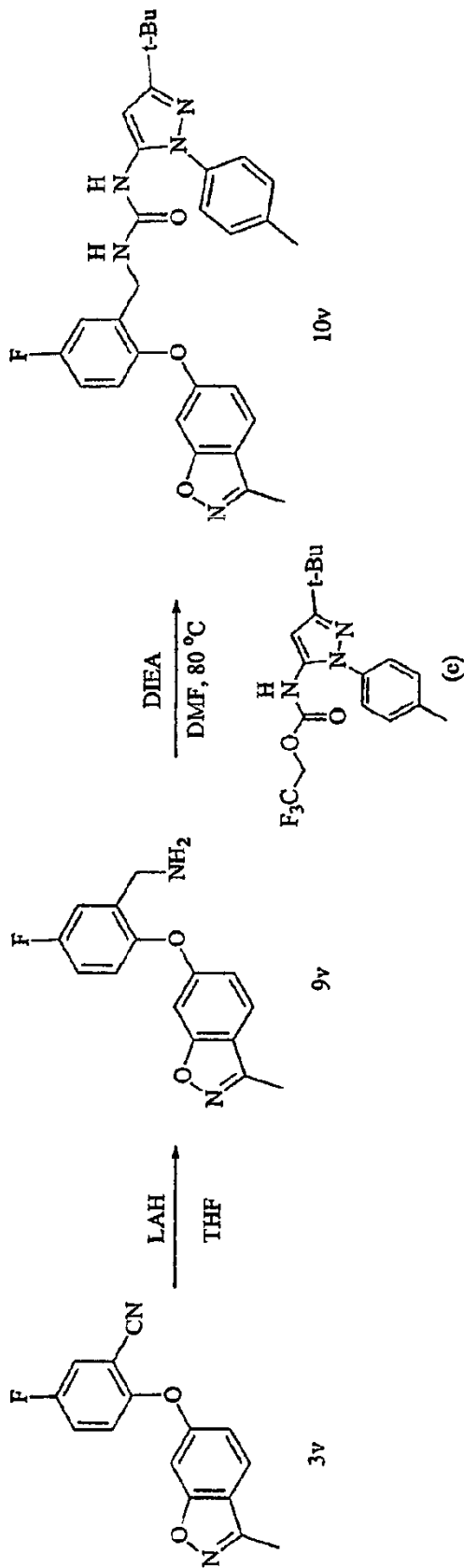


FIG. 50

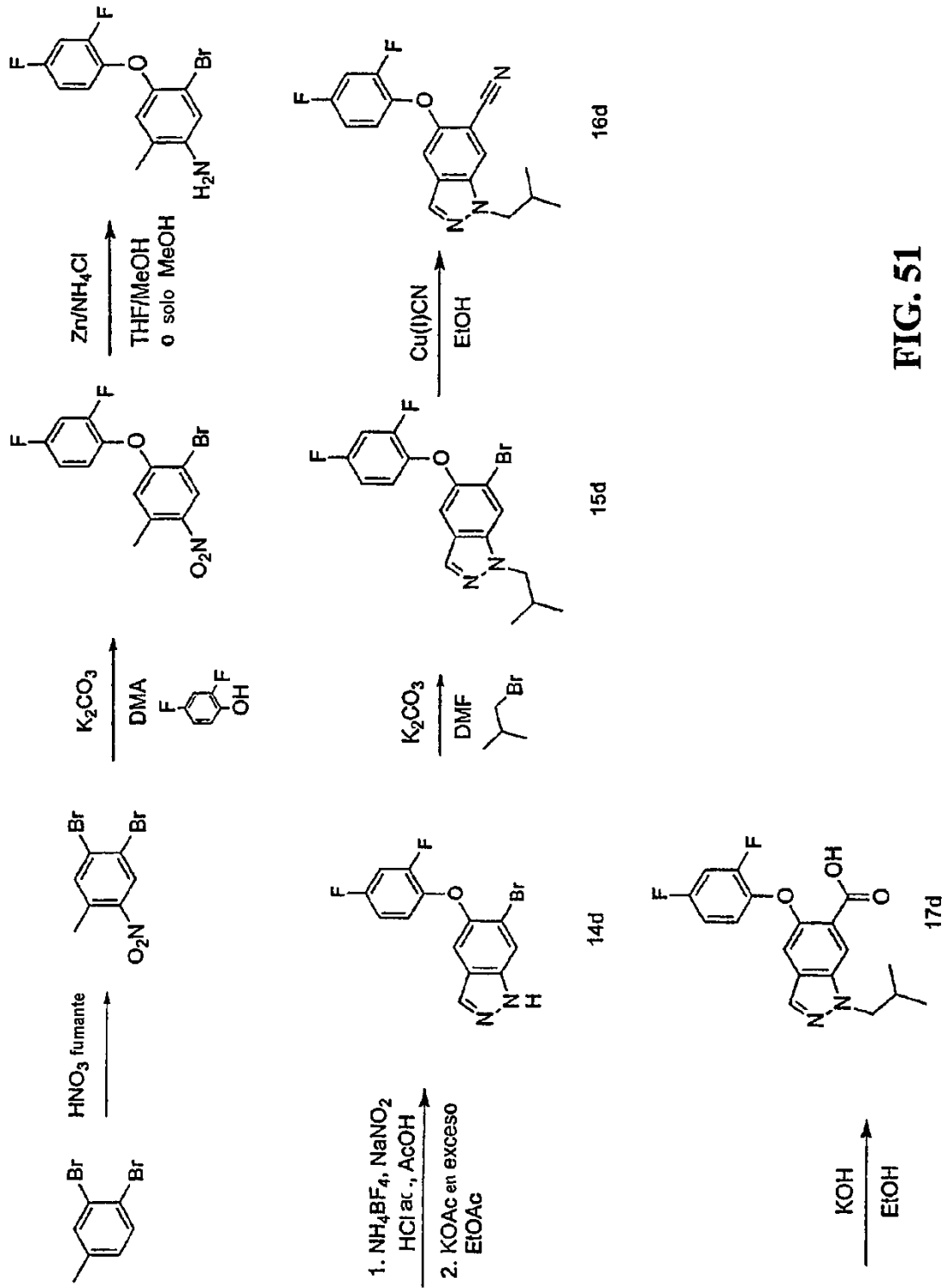


FIG. 51

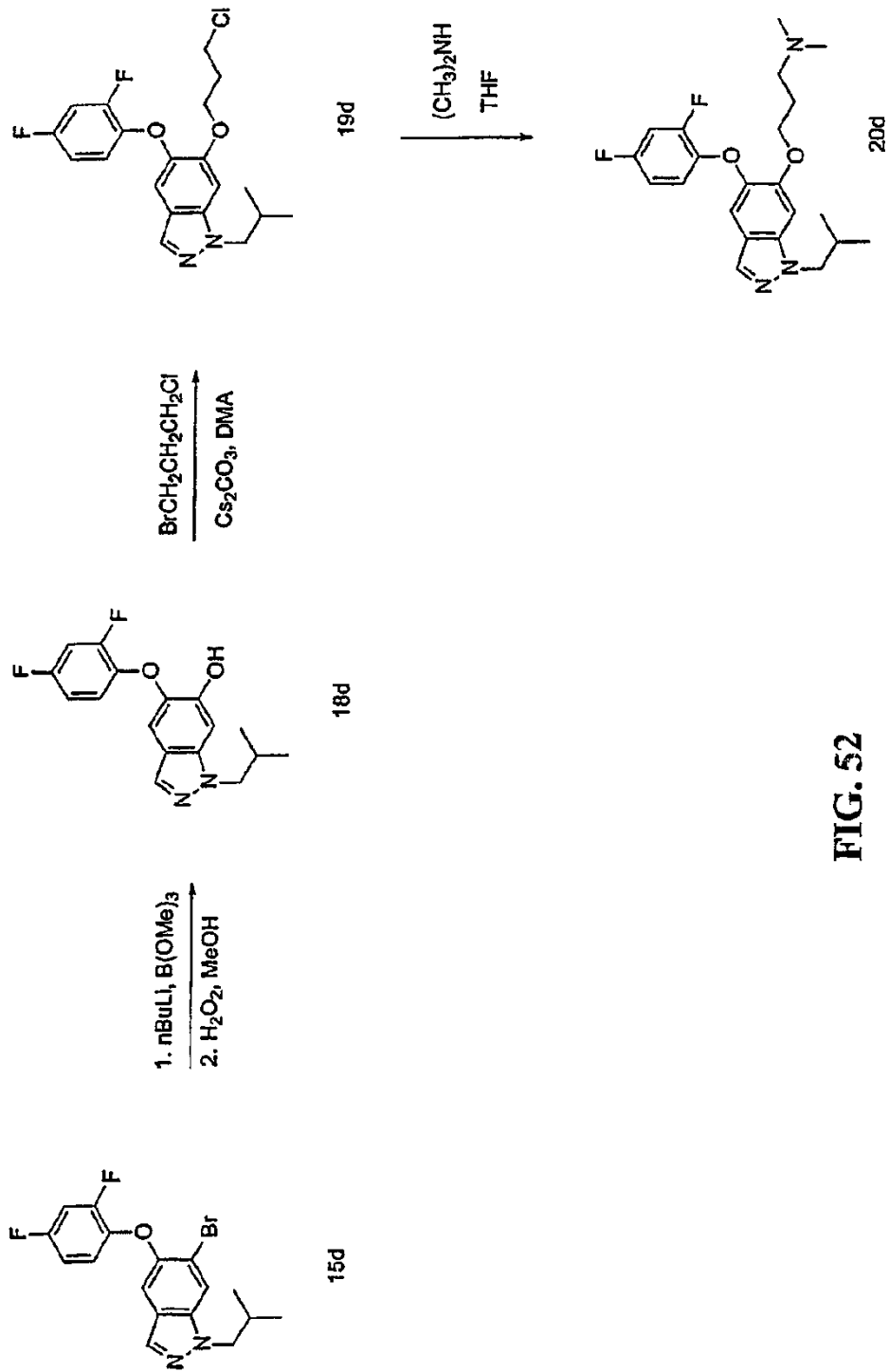


FIG. 52

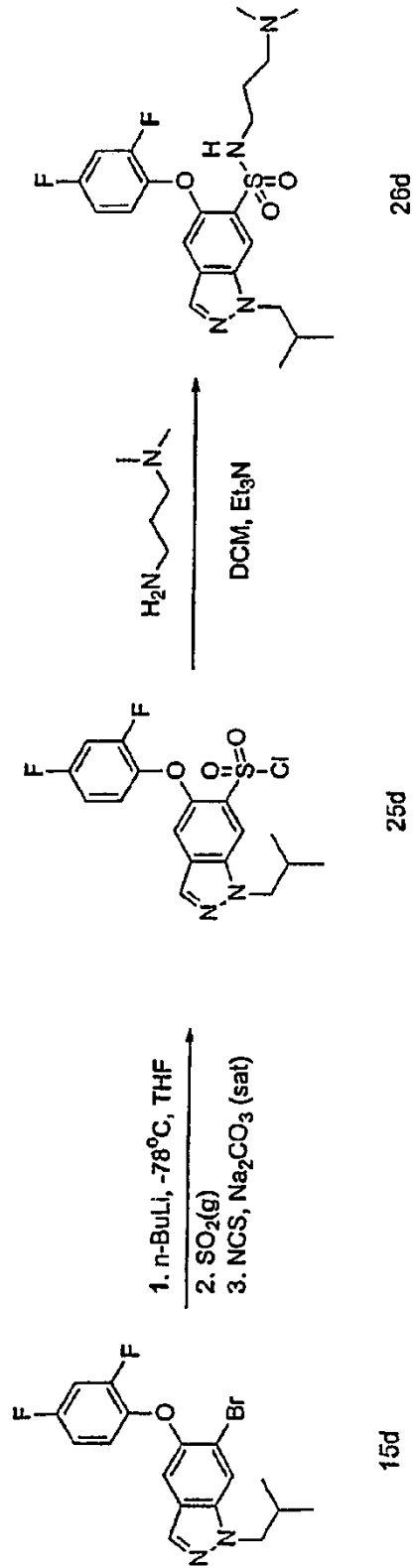


FIG. 53

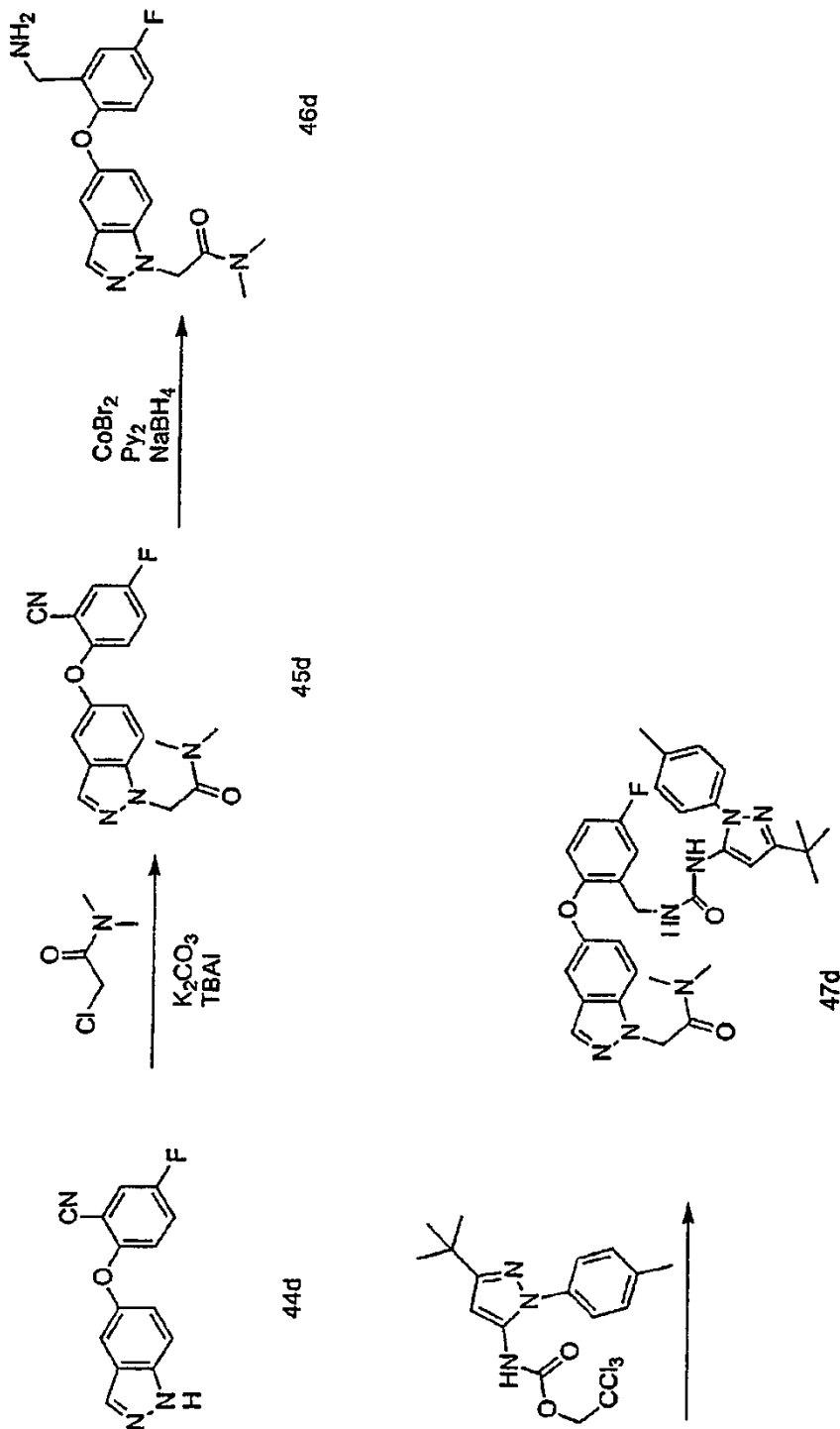


FIG. 54