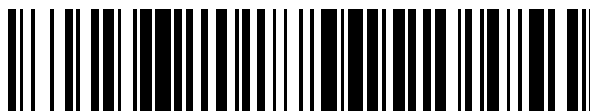


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 820**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007** **E 07857632 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2120932**

54 Título: **Derivados de indazol como inhibidores de la cinasa para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

20.12.2006 EP 06126701

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

20.10.2014

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BANDIERA, TIZIANO;
LOMBARDI BORGIA, ANDREA;
NESI, MARCELLA;
PERRONE, ETTORE;
BOSSI, ROBERTO y
POLUCCI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 509 820 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del indazol como inhibidores de la cinasa para el tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere a algunos compuestos de indazol sustituidos que modulan la actividad de las proteínas cinasas. Los compuestos de esta invención son útiles por lo tanto para tratar enfermedades causadas por la desregulación de la actividad proteína cinasa. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. La presente invención también describe métodos para el tratamiento de enfermedades usando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

El mal funcionamiento de las proteínas cinasas (PKs) es la marca distintiva de numerosas enfermedades. Una gran parte de oncogenes y de proto-oncogenes implicados en cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades PKs aumentadas también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis artrítica y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs también pueden tener un papel principal en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general sobre el mal funcionamiento o la desregulación de las PKs véase, por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 - 465.

El receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1R, IGF1R) es un miembro de la subfamilia de receptores de insulina de las tirosina cinasas receptoras (RTKs).

Existen varias líneas de evidencia que sugieren que la señalización del IGF-1R puede contribuir a la tumorigénesis y que interferir la función IGF-1R representa una opción terapéutica válida contra el cáncer. Para una revisión sobre los IGFs y la señalización del IGF-1R, su función fisiológica y una descripción detallada de la evidencia que soporta la implicación de este sistema en el cáncer humano que se ha resumido anteriormente, así como en otras patologías, el lector puede dirigirse a las múltiples revisiones sobre este tema y las referencias contenidas en ellas, por ejemplo Baserga R. *et al*, *Biochim Biophys Acta* vol. 1332, páginas F105-F126, 1997; Khandwala H.M. *et al*, *Endocr Rev* vol. 21, páginas 215-44, 2000; Le Roith D. *et al*, *Endocr Rev* vol. 22, páginas 53-74, 2001; Valentinis B. *et al*, *Mol Pathol* vol. 54, páginas 133-7, 2001; Wang Y. *et al*, *Curr Cancer Drug Targets* vol. 2, páginas 191-207, 2002; Laron, Z. *J Clin Endocrinol Metab* vol. 89, páginas 1031-1044, 2004; Hofmann F *et al*, *Drug Discov Today* vol. 10, páginas 1041-7, 2005.

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de los RTKs de receptores de la insulina: el gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está implicado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen de la Nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en una amplia subserie de linfomas de células grandes anaplásicos (ALCL). En el ALCL ALK+, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo NPM dirige una expresión ectópica de la proteína de fusión en la que el resto NPM se dimeriza y el dominio ALK cinasa experimenta una autofosforilación y se vuelve constitutivamente activo.

Muchos datos de la bibliografía han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un potencial oncogénico fuerte y que su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de NPM-ALK humana en linfocitos T de ratones es suficiente para el desarrollo de neoplasia linfocítica en animales transgénicos con un periodo de latencia corto.

El ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión superficial del antígeno CD30 (Ki-1) y supone el 2% de linfomas no-Hodgkin en adultos y el 13% en pediatría, afectando principalmente a pacientes jóvenes masculinos. El ALCL ALK+ supone el 70% del total de los ALCLs y es una enfermedad agresiva con signos sistémicos y frecuentemente con implicación extranodal (médula ósea, piel, huesos, tejidos blandos).

Se ha encontrado que aproximadamente 15-20% de los ALCLs que expresan ALK presentan diferentes translocaciones cromosómicas que implican la porción citoplasmática de ALK, con diferentes restos N-terminales, produciendo todas ellas la activación constitutiva del dominio ALK cinasa.

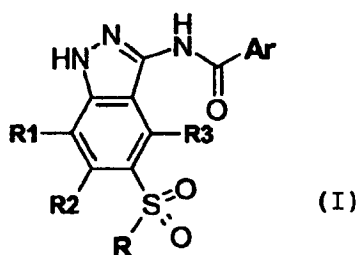
Además, se ha encontrado que líneas celulares establecidas de tumores sólidos de origen ectodérmico como melanomas, carcinomas de mama, así como neuroblastomas, glioblastomas, sarcomas de Ewings y retinoblastomas, expresan el receptor ALK.

En conclusión, la interferencia con la señalización ALK representa probablemente una vía específica y eficaz para bloquear la proliferación de células tumorales en el ALCL y posiblemente en otras indicaciones.

Compendio de la invención

Se han descrito varios derivados del indazol útiles para la terapia de varias enfermedades tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas y del sistema nervioso central en los documentos WO2007075847 de Takeda Pharmaceutical, WO2006003276, WO2004062662, WO2004022544 y WO2003078403 todas ellas de Aventis, WO2006080450 de Kyowa Hakko Kogyo y WO2006003276 de la Universidad de Connecticut.

A pesar de estos desarrollos, todavía existe la necesidad de agentes eficaces para dichas enfermedades. Los inventores han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de la cinasa y que, por lo tanto, son útiles en terapia como agentes antitumorales. Consecuentemente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I),



en la que::

Ar es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo, en los que:

R4 es hidrógeno, alquenilo, alquinilo, NR5R6, OR7, SR7, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo;

R5 y R6 son independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, R8R9N-alquilo C2-C6, R8O-alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, o R5 y R6, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R7 es hidrógeno, alquenilo, alquinilo, COR4, SOR10, SO2R10, R8R9N-alquilo C2-C6, R8O-alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, donde R4 es como se ha definido anteriormente;

R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, COR4, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, o R8 y R9, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, donde R4 es como se ha definido anteriormente;

R10 es hidrógeno, alquenilo, alquinilo, NR5R6, OR7, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, donde R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido anteriormente;

R es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo;

R1, R2 y R3 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, NR5R6 u OR7, donde R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente;

y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona métodos para sintetizar los derivados de indazol sustituido de fórmula (I) preparados mediante un procedimiento que consiste en transformaciones de síntesis estándar.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad proteína cinasa desregulada, particularmente de la familia PLK, proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, ALK, PI3K, cinasa wee 1, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, Cdk/familia ciclina cinasa, más particularmente actividad Aurora 2, IGF-1R y ALK, y adicionalmente,

más particularmente, actividad cinasa IGF-1R, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

5 Preferiblemente, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para el tratamiento de una enfermedad producida por y/o asociada con una actividad proteína cinasa desregulada elegida entre el grupo que consiste en cáncer, trastornos celulares proliferativos, infecciones víricas, retinopatías incluyendo retinopatías diabéticas y neonatales y degeneración macular asociada con la edad, aterosclerosis y estados que implican proliferación del músculo vascular liso o formación neointimal tal como restenosis después de angioplastia o cirugía, enfermedad de vaso injertado, tal como puede ocurrir después del trasplante de vasos o de órganos, acromegalia y trastornos secundarios de la acromegalia así como otros estados hipertróficos en los que esté implicada la señalización IGF/IGF-1R, tal como hiperplasia benigna de próstata, enfermedad pulmonar fibrótica, fibrosis pulmonar, patologías relacionadas con estrés oxidativo crónico o agudo o daño tisular inducido por hiperoxia, y trastornos metabólicos en los que estén implicados niveles elevados de IGF o de actividad IGF-1R, tal como obesidad. Preferiblemente, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para tratar tipos específicos de cáncer incluyendo carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de ascendencia mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantomas, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

25 Preferiblemente, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para tratar el cáncer, tal como, pero sin estar restringido a ellos, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma renal de células claras, melanoma uveal, melanoma múltiple, rabsomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma. Preferiblemente, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para el tratamiento de linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) ALK+ y posiblemente otras indicaciones en las que la actividad ALK pueda tener un papel, como neuroblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, tumor miofibrolástico inflamatorio y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas pulmonares de células no pequeñas (NSCLC).

35 Preferiblemente, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, para usarlo en un método para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares tales como, pero sin estar restringido a ellos, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para usarlo en un método para la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o radioterapia. Dichos agentes pueden incluir agentes antihormonales tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes dirigidos a los microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que dañan o se intercalan en el DNA, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de la cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de las cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

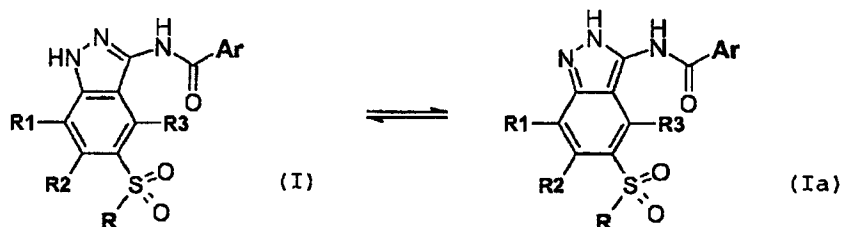
50 La presente invención proporciona además un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, o una de sus composiciones como se ha definido anteriormente, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en una terapia anticancerígena.

Descripción detallada de la invención

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales o como mezclas racémicas. Consecuentemente, todos los isómeros posibles, y sus mezclas, de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

Los derivados de los compuestos de fórmula (I) originados a partir del metabolismo de un mamífero y los bioprecusores (también denominados pro-fármacos) farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención.

- Además de lo indicado anteriormente, como es conocido por los expertos en la técnica, el anillo pirazol de los compuestos de fórmula (I) se equilibra rápidamente en disolución para formar una mezcla de tautómeros, como se describe a continuación:



donde Ar, R, R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente.

- Consecuentemente, en la presente invención, donde solo se indica un tautómero de los compuestos de fórmula (I), el otro tautómero (Ia) también está dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los términos generales usados en la presente memoria, a menos que se especifique de otra forma, tienen los significados indicados a continuación.

- El término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado, incluyendo grupos de cadena lineal o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, p. ej. metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente de uno a tres elegidos independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido adicionalmente, heterociclilo y arilo, donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente.

- El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros, todos ellos átomos de carbono, que puede contener uno o más dobles enlaces, pero que no tienen un sistema de electrones π completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o dos sustituyentes, elegidos independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, y opcionalmente alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo y arilo, donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente.

- El término "heterociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más átomos de carbono han sido sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterociclilo son, por ejemplo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrothiophenilo, dihydrothiophenilo, pirrolidinilo, dihydropirrolilo, piranilo, dihydropiranilo, tetrahydro-piranilo, tetrahydrothiopyranilo, piperidinilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, dioxanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexameteniminilo, homopiperazinilo y similares. El grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o dos sustituyentes, elegidos independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, y opcionalmente alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo y arilo, donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente.

- El término "arilo" se refiere a un sistema mono-, bi- o poli-carbocíclico, así como heterocíclico, con 1 a 4 anillos, bien condensados o bien unidos entre ellos mediante enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos o heterocíclicos es aromático. Ejemplos de grupos arilo son, por ejemplo, fenilo, α - o β -naftilo, 9,10-dihidroantraceno, indanilo, fluorenilo, bifenilo, pirrolilo, furoilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares.

- El término "arilo" también puede referirse a anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos adicionalmente condensados o unidos con anillos heterocíclicos no aromáticos, generalmente heterociclos de 5 a 7 miembros.

Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son, por ejemplo, 2,3-dihidroindolilo, 3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

- 5 El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes, elegidos independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR_4 , COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , NHSOR_{10} , $\text{NHSO}_2\text{R}_{10}$, $\text{R}_8\text{R}_9\text{N}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, R_8O -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y opcionalmente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo y arilo, donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son como se han definido anteriormente.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 El término "alqueno" indica grupos alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineales o ramificados que llevan un doble enlace. Ejemplos representativos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo y similares.

El término "alquino" indica grupos alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineales o ramificados que llevan un triple enlace. Ejemplos representativos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo y similares.

El término "ciano" indica un resto $-\text{CN}$.

El término "nitro" indica un grupo $-\text{NO}_2$.

- 15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de fórmula (I) se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos precursores. Dichas sales incluyen:

- 20 sales de adición ácida con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, (D) o (L) málico, maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluenosulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico, malónico y similares;

sales formadas cuando un protón ácido presente en un compuesto de fórmula (I) bien es sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de un metal alcalino tal como sodio o potasio o un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tometamina, N-metilglucamina y similares.

- 25 Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

R es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, y

R_1 , R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

Ar es un fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituidos adicionalmente.

- 30 Compuestos adicionales preferidos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno.

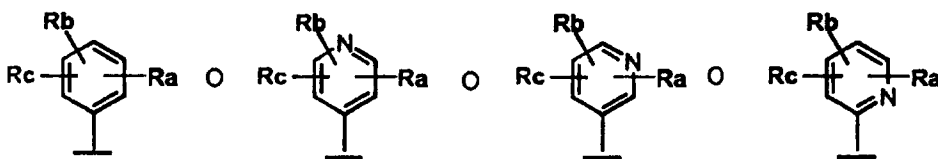
Una clase particularmente preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

Ar es un fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, y

R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

- 35 Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

Ar es un grupo de fórmula:

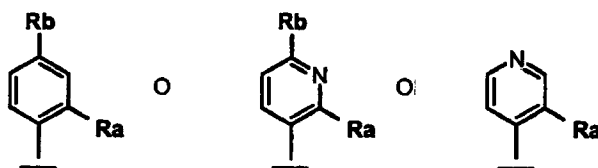


- 40 en la que R_a , R_b y R_c son independientemente hidrógeno, halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR_4 , COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , NHSOR_{10} , $\text{NHSO}_2\text{R}_{10}$, $\text{R}_8\text{R}_9\text{N}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, R_8O -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo y arilo, en los que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son como se han definido anteriormente, y

R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

Ar es un grupo de fórmula:

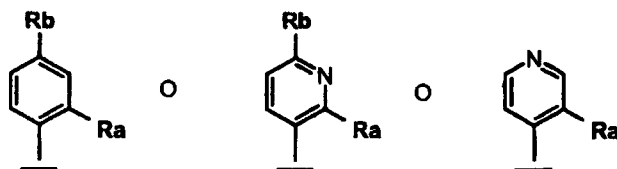


en la que Ra y Rb son como se han definido anteriormente y

5 R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

Una clase adicional más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

Ar es un grupo de fórmula:



10 en la que Ra es hidrógeno, halógeno, nitro, NHCOR₄ o NR₅R₆ y Rb es hidrógeno, nitro, NR₅R₆, OR₇ o R₈R₉N- alquilo C₁-C₆ donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se han definido anteriormente, y

R es un fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

A continuación se indican compuestos (comp.) específicos de la invención:

- 1.- N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 3.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 4.- N-(5bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 5.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 6.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 7.- 2-amino-N-5-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 8.- 2-amino-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 9.- 2-amino-N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10.- N-(5-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 11.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 12.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
13. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
14. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
15. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 16. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
17. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

18. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
19. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]-benzamida;
- 5 20.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]-benzamida;
- 21.- N-[5-(3-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]-benzamida;
- 10 22.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(piperidin-3-ilmetil)amino]-benzamida;
- 23.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)amino]-benzamida;
- 24.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)amino]-benzamida;
- 15 25.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 26.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 27.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-3-ilamino)-benzamida;
- 20 28.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-3-ilamino)-benzamida;
- 29.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida;
- 30.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 31.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 32.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(furan-2-ilmetil)amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 33.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 34.- [2-(3-fluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35.- [2-(3,5-difluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 36.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico;
- 37.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico;
- 40 38.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico;
- 39.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
- 40.- [2-(3-fluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 41.- [2-(3,5-difluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

- 42.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutirilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 43.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutirilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 44.- 2-(ciclobutanocarbonil-amino)-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 45.- 2-(ciclobutanocarbonil-amino)-N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 46.- 2-(2-amino-acetilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 47.- 2-(2-amino-acetilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10 48.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 49.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 50.- 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 51.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 52.- 2-((S)-2-amino-propionilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-benzamida;
- 20 53.- 2-((S)-2-amino-propionilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-benzamida;
- 54.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 55.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 56.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-2-carboxílico;
- 57.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-2-carboxílico;
- 30 58.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-3-carboxílico;
- 59.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-3-carboxílico;
- 35 60.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-4-carboxílico;
- 61.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-4-carboxílico;
- 62.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;
- 40 63.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico;
- 64.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-piran-3-carboxílico;
- 45 65.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoi)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;

66. [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
67. [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 5 68.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico;
- 69.- [2-5-(3-fluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico;
- 10 70.- [2-5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 3H-imidazol-3-carboxílico;
- 71.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 72.- [2-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 15 73.- [2-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 74.- [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 20 75.- [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 76.- [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 77.- [2-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 25 78.- [2-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- 79.- N-(5-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-benzoilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 80.- 2-benzoilamino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 81.- 2-benzoilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 82.- N-[5(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 83.- N-[5(3-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 84.- N-[5-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 85.- N-[5(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 86.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 87.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 40 88.- 4-fluoro-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 89.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 90.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 91.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 92.- 4-dimetilamino-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

- 93.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 94.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-il-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 95.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-il-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 96.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 5 97.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 98.- 4-(4-etil-piperazin-1-il)-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 99.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 100.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 101.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 15 102.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 103.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 104.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 105.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 106.- (4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 107.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 108.- 4-(2-dimetilamino-etoxi)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 109.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 30 110.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 111.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 112.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 113.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 114.- 4-dimetilamino-metil-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 40 115.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 116.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 45 117.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

- 118.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 119.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 5 120.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 121.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 122.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 123.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 124.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2,4-bis-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 125.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2,4-bis-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 15 126.- 4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 127.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 128.- 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 129.- 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 130.- 4-(2-dimetilamino-etilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 131.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 132.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 133.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 30 134.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 135.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 136.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 137.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 138.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 40 139.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 140.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 45 141.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilaminoetil)-etil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

- 142.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 143.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 5 144.- 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 145.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 146.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 147.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 148.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 15 149.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 150.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 151.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 152.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 153.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 25 154.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 155.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 156.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 30 157.- 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 158.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 159.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 160.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 161.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 40 162.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 163.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 45 164.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 165.- 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;

- 166.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilaminoetil-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 167.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 168.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 169.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 10 170.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 171.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 172.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 15 173.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 174.- 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 20 175.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 176.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 177.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilaminoetil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 25 178.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 179.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 30 180.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 181.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 182.- 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 35 183.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 184.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 185.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 186.- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 187.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 45 188.- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;

- 189.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 190.- 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 5 191.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 192.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10 193.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-3-metoxi-1-metil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 194.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-3-metoxi-1-metil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 195.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-1-metoximetil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 196.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-1-metoximetil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 197.- 2-fluoro-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(tetraidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 198.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-6-(tetraidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 199.- 2-fluoro-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(tetraidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 200.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(tetraidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 201.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-ilamino)-isonicotinamida;
- 202.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-ilamino)-isonicotinamida;
- 25 203.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida;
- 204.- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida;
- 205.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 206.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 30 207.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 208.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 209.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-isonicotinamida;
- 210.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-isonicotinamida;
- 35 211.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-nicotinamida;
- 212.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-nicotinamida;
- 213.- 3-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-isonicotinamida;
- 214.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-2-nitro-benzamida;
- 40 215.- 2,2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzamida;
- 216.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-isobutilamino-benzamida;
- 217.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-nitro-benzamida;

218.- N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;

219.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

220.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

5 221.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

222.- [5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-amida del ácido 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico;

223.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

10 224.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

225.- N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

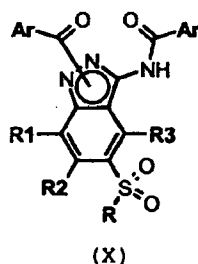
226.- N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

15 227.- N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida; y

228.- N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.

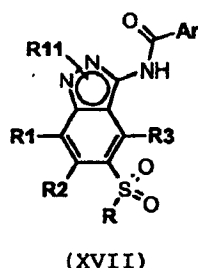
La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque dicho procedimiento comprende:

20 g) hidrolizar un compuesto de fórmula (X):



en la que Ar, R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, o

m) desproteger un compuesto de fórmula (XVII):

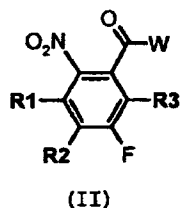


25 en la que R1, R2, R3, R y Ar son como se han definido anteriormente, y R11 es bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo;

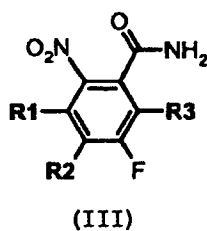
separar opcionalmente el compuesto de fórmula (I) resultante en los isómeros individuales; convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un compuesto de fórmula (I) diferente y/o en una de sus sales farmacéuticamente aceptable, si se desea.

30 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (X) como se ha definido anteriormente se prepara siguiendo un procedimiento que comprende:

a) convertir un compuesto de fórmula (II):



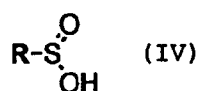
en la que R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente y W es hidroxilo, halógeno o un grupo saliente adecuado, en un compuesto de fórmula (III):



5

en la que R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente.

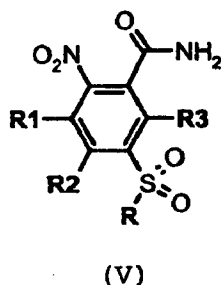
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV):



10

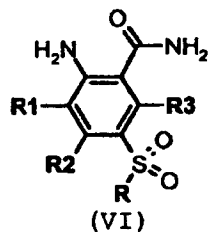
en la que R es como se ha definido anteriormente;

c) reducir el compuesto de fórmula (V) resultante:



en la que R1, R2 y R3 y R son como se han definido anteriormente.

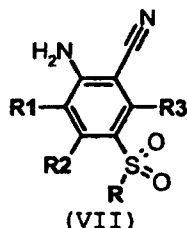
d) deshidratar el compuesto de fórmula (VI) resultante:



15

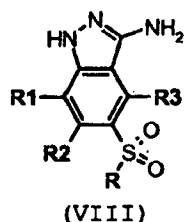
en la que R1, R2 y R3 y R son como se han definido anteriormente.

e) convertir el grupo amino del compuesto de fórmula (VII) resultante:

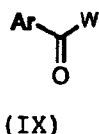


en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente, en un grupo hidrazino y ciclarlo intramolecularmente en el grupo ciano;

5 f) acilar el compuesto de fórmula (VIII) resultante:



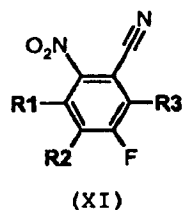
en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IX):



10 en la que Ar y W son como se han definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (X) como se ha definido anteriormente.

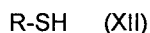
La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente se prepara con un procedimiento que comprende:

h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI):



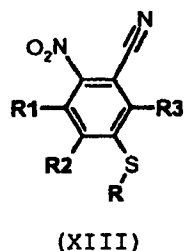
15

en la que R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XII):



en la que R es como se ha definido anteriormente;

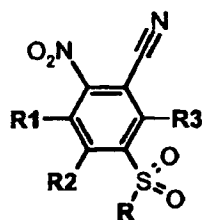
i) oxidar el compuesto de fórmula (XIII) resultante:



20

en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente;

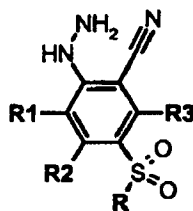
j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) resultante:



(XIV)

en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente, con hidrazina para dar un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente; o

- 5 j') convertir el compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente en un derivado de hidrazina de fórmula (XXIV):



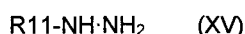
(XXIV)

en la que R, R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, y

- 10 ciclar intramolecularmente el compuesto de fórmula (XXIV) como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente.

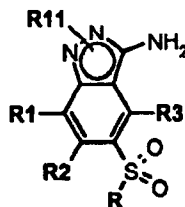
La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (XVII) como se ha definido anteriormente se prepara siguiendo un procedimiento que comprende:

- 15 k) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente con un derivado de hidrazina de fórmula (XV):



en la que R11 se elige entre bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo;

1) acilar el compuesto de fórmula (XVI) resultante:



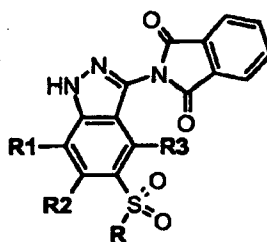
(XVI)

- 20 en la que R1, R2, R3, R y R11 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XVII) como se ha definido anteriormente; y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (XVII) resultante en otro compuesto de fórmula (XVII).

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (XVI) como se ha definido anteriormente se prepara siguiendo un procedimiento que comprende:

25

n) proteger el compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente como el compuesto ftalimido de fórmula (XVIII):



(XVIII)

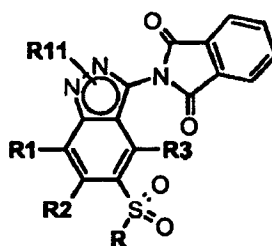
en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente.

- 5 o) alquilar el compuesto de fórmula (XVIII) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XIX):



en la que R11 es como se ha definido anteriormente y Z es un halógeno o un grupo saliente adecuado;

p) desproteger el compuesto de fórmula (XX) resultante:

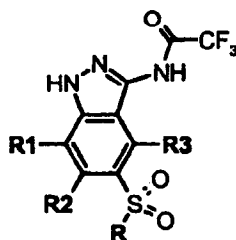


(XX)

- 10 en la que R1, R2, R3, R y R11 son como se han definido anteriormente, eliminando el grupo ftalimido para dar un compuesto de fórmula (XVI) como se ha definido anteriormente.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el compuesto de fórmula (XVI) como se ha definido anteriormente se prepara siguiendo un procedimiento que comprende:

- 15 q) trifluoroacetilar exhaustivamente el compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente; hidrolizar selectivamente en condiciones suaves el compuesto resultante para eliminar el grupo trifluoroacetilo en el nitrógeno del anillo pirazol, para dar el compuesto de fórmula (XXI):

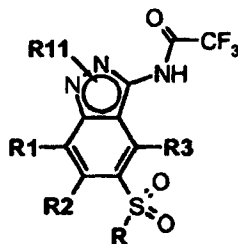


(XXI)

en la que R1, R2, R3 y R son como se han definido anteriormente;

- 20 r) proteger el compuesto de fórmula (XXI) como se ha definido anteriormente, por reacción con un compuesto de fórmula (XIX) como se ha definido anteriormente;

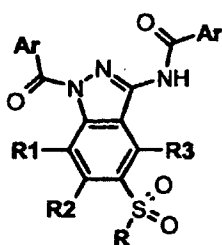
s) desproteger el compuesto de fórmula (XXII) resultante:



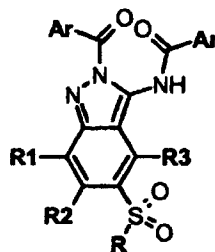
(XXII)

en la que R1, R2, R3, R y R11 son como se han definido anteriormente, mediante la eliminación del grupo trifluoroacetilo para dar un compuesto de fórmula (XVI) como se ha definido anteriormente.

- 5 Debe tenerse en cuenta que un compuesto de fórmula (X) como se ha definido anteriormente puede estar en cualquiera de sus fórmulas isoméricas, a o b:

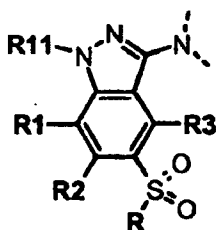


a

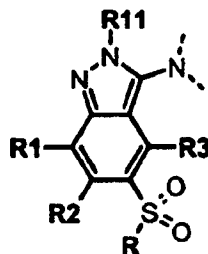


b

Análogamente, un compuesto de fórmula (XVI), (XVII), (XX) o (XXII), como se han definido anteriormente, puede estar en cualquiera de sus formas isoméricas, c o d:



c



d

10

Como se ha dicho anteriormente, un compuesto de fórmula (XVII) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (XVII), dicha conversión se realiza mediante una o más de las siguientes reacciones:

- 1) reducir un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es NH₂;
- 15 2) acilar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, mediante la reacción con un agente acilante de fórmula (XXIII)



(XXIII)

en la que R4 y W son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es un resto NHCOR4, donde R4 es como se ha definido anteriormente;

- 20 3) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuado en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es un grupo NR5R6 en el que uno de R5 o R6 es hidrógeno y el otro es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, R8R9N-alquilo C₂-C₆, R8O-alquilo C₂-C₆, donde R8 y R9 son como se han definido anteriormente;

4) hidrolizar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4, donde R4 es OR7 y R7 es metilo o etilo, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente COR4 representa COOH;

- 5) amidar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4 donde R4 es OR7 y R7 es hidrógeno, con una amina de fórmula NHR5R6, en la que R5 y R6 son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVII), en el que dicho sustituyente es CONR5R6, donde R5 y R6 son como se han definido anteriormente.

Como se ha dicho anteriormente, un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I), dicha conversión se realiza mediante una o más de las siguientes reacciones:

- 10 6) reducir un compuesto de fórmula (I) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que dicho sustituyente es NH₂;

7) acilar un compuesto de fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, por reacción con un exceso de un compuesto de fórmula (XXIII)



- 15 en la que R4 y W se han definido anteriormente, seguido por desprotección selectiva del grupo acilo sobre el anillo pirazol, para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que dicho sustituyente es un resto NHCOR4 en el que R4 es como se ha definido anteriormente;

- 8) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuado en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que dicho sustituyente es un grupo NR5R6 donde uno de R5 o R6 es como se han definido en la conversión 3).

- La síntesis de un compuesto de fórmula (I), según los procedimientos de síntesis descritos anteriormente, se puede realizar en una forma por etapas en la que cada intermedio es aislado y purificado mediante técnicas de purificación estándar como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de realizar la reacción subsiguiente. Alternativamente, dos o más etapas de la secuencia de síntesis pueden realizarse mediante el procedimiento denominado "one-pot", como se denomina en la técnica, por el que solo el compuesto que resulta de las dos o más etapas es aislado y purificado.

- Según la etapa a) del procedimiento, la transformación de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales, lo que es ampliamente conocido en la técnica de la preparación de carboxamidas primarias. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) puede convertirse en su correspondiente cloruro de acilo en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El cloruro de acilo se puede aislar por evaporación del disolvente y posteriormente se puede hacer reaccionar con una disolución de hidróxido de amonio al 33% en un disolvente adecuado, tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Alternativamente, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con la sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol, en presencia de una carbodiimida tal como la sal del ácido clorhídrico con la dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3'-dimetilamino)-carbodiimida. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno y 1,4-dioxano, y en presencia de un captor de protones tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

- Según la etapa b) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un ácido sulfinico de fórmula (IV) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales, lo que es ampliamente conocido en la técnica de la sustitución nucleofílica aromática. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de sodio, de potasio o de cesio, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. También puede añadirse un catalizador de transferencia de fase para aumentar la reactividad. Alternativamente, la reacción se puede realizar con una sal preformada del ácido sulfinico de fórmula (IV) y en este caso se puede evitar la adición de la base.

- Según la etapa c) del procedimiento, la reducción de un compuesto de fórmula (V) a un compuesto de fórmula (VI) se puede realizar de varias maneras según los métodos convencionales para la reducción de un grupo nitro a uno

amino. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, ácido acético o una mezcla de ellos, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, hidrógeno, y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno, o ácido fórmico, o formato de amonio y un catalizador de hidrogenación, o un metal tal como hierro o zinc en presencia de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, o por tratamiento con cloruro de estaño (II), a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es generalmente un metal, lo más a menudo paladio que puede ser utilizado tal cual o soportado sobre carbón.

Según la etapa d) del procedimiento, la deshidratación de un compuesto de fórmula (VI) para dar un derivado ciano de fórmula (VII) se puede realizar por reacción con un agente de deshidratación tal como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o anhídrido trifluoroacético, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de 1 hora a aproximadamente 48 horas. Opcionalmente puede añadirse un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dietil éter, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo o acetonitrilo.

Según la etapa e) del procedimiento, la transformación de un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VIII) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales, lo que es ampliamente conocido en la técnica de la preparación de 3-aminopirazoles. Preferiblemente esta reacción se realiza mediante una diazotación clásica en disolución acuosa de la anilina con ácido nitroso, que es generado *in situ* a partir de una sal de nitrito y un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura que varía de 0°C a temperatura ambiente y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. A continuación, la sal de arildiazonio se reduce al correspondiente derivado de hidrazina con cloruro de estaño (II) que, en condiciones básicas, produce espontáneamente el anillo 3-aminopirazol a una temperatura que va de 0°C a la temperatura ambiente y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Según la etapa f) del procedimiento, la reacción entre un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (IX) se puede realizar de varias maneras según los métodos convencionales para la acilación de derivados amino. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un exceso de cloruro de acilo de fórmula (IX) en cuyo caso W representa un átomo de cloro. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno y 1,4-dioxano, y en presencia de un captor de protones tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Los expertos en la técnica saben que cuando un compuesto de fórmula (IX) lleva grupos funcionales que pueden interferir con la reacción anterior, dichos grupos deben ser protegidos antes de realizar la reacción. En particular, cuando un compuesto de fórmula (IX) está sustituido con restos de fórmula general NR⁵R⁶, OR⁷, SR⁷, R⁸R⁹N-alquilo C₁-C₆, o R⁸O-alquilo C₁-C₆, donde R⁷ o al menos uno de R⁵ y R⁶ representan hidrógeno, dichos grupos deben ser protegidos como es conocido en la técnica. La introducción de un grupo protector de nitrógeno también puede ser necesaria para un compuesto de fórmula (IX) que lleva restos tales como NHCOR⁴, NHSOR¹⁰ o NHSO₂R¹⁰.

Los expertos en la técnica también saben que dichos grupos protectores pueden eliminarse justo antes de la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (VIII) o en una etapa posterior del procedimiento de síntesis.

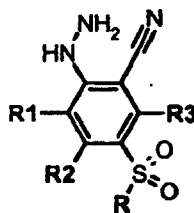
Según la etapa g) del procedimiento, un compuesto de fórmula (X) se transforma en un compuesto de fórmula (I) mediante la escisión selectiva del resto acilo sobre el átomo de nitrógeno del pirazol. Por ejemplo, esta reacción se puede realizar en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de bario, o de una amina terciaria tal como trietilamina, o de hidrazina, y en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, agua y sus mezclas. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente 60°C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa h) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un tiol de fórmula (XII) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales, lo que es ampliamente conocido en la técnica de la sustitución nucleofílica aromática. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de sodio, de potasio, de litio o de cesio, a una temperatura que varía de aproximadamente -50°C y la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. También puede añadirse un catalizador de transferencia de fase para aumentar la reactividad.

Según la etapa i) del procedimiento, la oxidación de un compuesto de fórmula (XIII) a un compuesto de fórmula (XIV) se puede realizar de varias maneras según los métodos convencionales para la oxidación de sulfuros a sulfonas. Preferiblemente esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol, etanol, *tert*-butanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ácido acético, ácido trifluoroacético, diclorometano, acetonitrilo o una mezcla de ellos, en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, urea-peróxido de hidrógeno, oxona, permanganato de potasio, peryodato de sodio, ácido

periyódico y óxido de cromo (VI) catalítico. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Según la etapa j) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con hidrazina se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, metanol, etanol o n-butanol a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa j') del procedimiento, la reacción se puede realizar en dos etapas que comprenden la conversión de un compuesto de fórmula (XIV) en un derivado de hidrazina de fórmula (XXIV)



(XXIV)

en la que R, R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente, por reacción con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de ellos, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, y la ciclación intramolecular subsiguiente del compuesto de fórmula (XXIV) en un compuesto de fórmula (VIII). Preferiblemente, esta etapa de ciclación se puede realizar con la catálisis de un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico, o gel de sílice en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de ellos, y a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa k) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, metanol, etanol o n-butanol a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Puede ser necesaria la adición de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, con el fin de catalizar la reacción.

Según la etapa l) del procedimiento, la reacción entre un compuesto de fórmula (XVI) y un compuesto de fórmula (IX) se puede realizar de una forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa f).

Según la etapa m) del procedimiento, un compuesto de fórmula (XVII) se transforma en un compuesto de fórmula (I) mediante la desprotección del átomo de nitrógeno del pirazol según métodos convencionales que permiten la hidrólisis selectiva de los grupos protectores del bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo. Por ejemplo, esta reacción se puede realizar en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior tal como metanol o etanol, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente 40°C y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Según la etapa n) del procedimiento, se transforma un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (XVIII) mediante la protección del grupo amino primario como derivado ftalimido, según métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción se puede realizar por tratamiento con anhídrido ftálico en un disolvente adecuado, tal como piridina, N,N-dimetilformamida o ácido acético. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente 110°C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa o) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales. Por ejemplo, cuando R11 es un grupo trifenilmetilo, la reacción se puede realizar por tratamiento con cloruro de tritilo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno o 1,4-dioxano, y en presencia de un captor de protones tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa p) del procedimiento, se transforma un compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XVI) por eliminación selectiva del grupo ftalimido, según métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción se puede realizar por tratamiento con hidrazina en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano,

diclorometano, tolueno o 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa q) del procedimiento, se transforma un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (XXI) mediante la protección del grupo amino primario como derivado trifluoroacetamido, según métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción se puede realizar por tratamiento con un exceso de anhídrido trifluoroacético o cloruro de trifluoroacetilo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de 0°C a aproximadamente 110°C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. La preparación de la mezcla de reacción con un disolvente prótico tal como, por ejemplo, agua, metanol, etanol o mezclas de ellos, o con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio lleva a la hidrólisis selectiva del grupo trifluoroacetilo en el anillo pirazol.

Según la etapa r) del procedimiento, la reacción de un compuesto de fórmula (XXI) con un compuesto de fórmula (XIX) se puede realizar de varias maneras y condiciones experimentales. Por ejemplo, cuando R11 es un grupo trifenilmetilo, la reacción se puede realizar por tratamiento con cloruro de tritilo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno o 1,4-dioxano, y en presencia de un captor de protones tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la etapa s) del procedimiento, se transforma un compuesto de fórmula (XXII) en un compuesto de fórmula (XVI) por eliminación del grupo trifluoroacetilo, según métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción se puede realizar por tratamiento con una base orgánica o inorgánica, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, amoniaco, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua o una mezcla de ellos, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

Según la conversión descrita en la etapa 1), la reducción de un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo nitro, a un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es un grupo amino, se puede realizar de una forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa c).

Según la conversión descrita en la etapa 2), la acilación de un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo amino, se puede realizar de forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa f).

Según la conversión descrita en la etapa 3), la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo amino, con un aldehído o una cetona, se puede realizar de múltiples maneras según los métodos convencionales para realizar alquilaciones reductoras. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano o una mezcla de ellos, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetraalquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, y en presencia de un catalizador ácido tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

Según la conversión descrita en la etapa 4), la hidrólisis de un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4 en el que R4 es OR7 y R7 es metilo o etilo, se puede realizar de múltiples maneras según los métodos convencionales de hidrólisis de éster carboxílicos. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, metanol, etanol o una mezcla de ellos, en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C y la temperatura de reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

Según la conversión descrita en la etapa 5), la amidación de un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4 en el que R4 es OR7 y R7 es hidrógeno, con una amina de fórmula NHR5R6, donde R5 y R6 son como se han definido anteriormente, puede realizarse de varias maneras, según los métodos convencionales de conversión de ácidos carboxílicos en carboxamidas. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o una carbodiimida tal como, por ejemplo, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) opcionalmente en presencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. También se puede añadir un captor de protones tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

Según la conversión descrita en la etapa 6), la reducción de un compuesto de fórmula (I) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo nitro, a un compuesto de fórmula (I) en el que dicho sustituyente es un grupo amino, se puede realizar de una forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa c).

- 5 Según las conversiones descritas en la etapa 7), un compuesto de fórmula (I) puede ser convertido en otro compuesto de fórmula (I) de forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa 2) empleando un exceso de un derivado del ácido carboxílico de fórmula (XXIII), en el que W es como se ha definido anteriormente, seguido por la escisión selectiva del grupo acilo sobre el anillo pirazol según el procedimiento descrito en la etapa g).

Según las conversiones descritas en la etapa 8), un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) de forma análoga a la especificada anteriormente en la etapa 3).

- 10 La desprotección de un compuesto de fórmula (XVII) o (I) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo amino puede hacerse de varias formas según los métodos convencionales de desprotección de los grupos amino. Dependiendo del grupo protector del grupo amino, esta reacción puede realizarse de varias formas. En un aspecto, dicha reacción puede realizarse por tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o perclórico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano o sus mezclas, a una temperatura que varía de -10°C a 80°C, y durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 48 horas. En otro aspecto, dicha reacción puede realizarse por tratamiento con una base inorgánica, tal como hidróxido de litio o de sodio o de potasio o carbonato de sodio o de potasio o de cesio, o con una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o con hidrazina anhidra o hidrazina hidratada, en un disolvente adecuado tal como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano o sus mezclas, a una temperatura que varía de -10°C a 80°C, y durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas. En todavía otra opción, dicha reacción puede realizarse por tratamiento con hidrógeno o ciclohexeno o ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación como paladio o carbón, o con un metal tal como zinc, y un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico o acético, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, o sus mezclas, a una temperatura que varía de -10°C a 80°C, y durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

- 30 Los derivados de indazol sustituidos se pueden preparar usando procedimientos estándar en síntesis orgánica como se indica, por ejemplo, en Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 5ª Ed., Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 2001. Los expertos en la técnica saben que la transformación de una función química en otra puede necesitar que uno o más centros reactivos en el compuesto que contiene esta función estén protegidos con el fin de evitar reacciones secundarias indeseadas. La protección de dichos centros reactivos y la consiguiente desprotección al final de las transformaciones de la síntesis, se puede realizar siguiendo los procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

- 40 En los casos en los que un compuesto de fórmula (I) contenga uno o más centros asimétricos, dicho compuesto puede separarse en isómeros individuales por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluyendo cromatografía usando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Métodos generales de separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos se recogen, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., -Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

- 45 Un compuesto de fórmula (I) también puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable siguiendo los procedimientos estándar que son conocidos por los expertos. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) que se obtiene como sal puede ser transformado en la base libre o el ácido libre siguiendo los procedimientos estándar que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los materiales iniciales del procedimiento de la presente invención, es decir los compuestos de fórmula (II), (IV), (IX), (XI), (XII), (XV), (XIX) y (XXIII), bien son conocidos o bien se pueden preparar según métodos conocidos.

- 50 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) bien son conocidos o bien se pueden obtener fácilmente por reducción de los cloruros de sulfonilo correspondientes. Los compuestos de fórmula (IX) y (XXIII), por ejemplo aquellos en los que W y Z representan un átomo de halógeno, p. ej. un átomo de cloro, bien son conocidos o bien se pueden obtener fácilmente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos que bien son conocidos o bien pueden ser preparados siguiendo métodos convencionales de síntesis.

Farmacología

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados:

	Ci	Curie
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
5	ID	identidad
	KDa	kiloDalton
	microCi	microCurie
	mg	miligramo
	microg	microgramo
10	mL	mililitro
	microL	microlitro
	M	molar
	mm	milimolar
	microM	micromolar
15	nM	nanomolar

Análisis

Los compuestos de la presente invención se analizaron mediante ensayos bioquímicos así como ensayos celulares como se describe a continuación.

Preparación de IGF-1R para su uso en el ensayo bioquímico**20 Clonación y expresión**

Se usó cDNA humano como plantilla para la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la porción citoplasmática predicha de IGF-1R (residuos de aminoácido 960-1367 de la proteína precursora; véase el N° de acceso en NCBI Entrez-Protein #P08069) que incluye el dominio cinasa completo. La PCR se realizó usando el cebador directo de secuencia:

25 5'-CTCGGATCCAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTG-3' [SEQ ID NO: 1]

y el cebador inverso de secuencia:

5'-CTCGGATCCTCAGCAGGTCGAAGACTGGGGCAGCGG-3'[SEQ ID NO: 2]

30 Con el fin de facilitar las etapas de clonación subsiguientes, ambos cebadores comprenden una secuencia del sitio de restricción de la endonucleasa BamHI. Este producto de la PCR se clonó en marco usando extremos cohesivos de BamHI en un vector de transformación para el sistema de expresión del baculovirus, pVL1392 (Pharmingen), previamente modificado por inserción en el sitio de clonación múltiple de pVL1392 de las secuencias codificantes para la proteína de fusión glutatión S-transferasa (GST), el sitio de corte por la proteasa PreScission y parte del cassette MCS derivado del plásmido pGex-6P (Amersham Biosciences). La inserción del IGF-1R producto de la PCR descrita anteriormente en el sitio BamHI derivado de la pGex-6P del vector pVL1392 modificado produce un marco de lectura abierto que se corresponde con la proteína GST y el péptido PreScission de pGEX-6P, fusionado con el dominio citoplasmático de IGF-1R humano. Con el fin de obtener la proteína de fusión, se cotransfectaron células de insecto Sf21 (Invitrogen) con 2 microg de plásmido purificado y 1 microg de DNA vírico (BaculoGold™ Transfection Kit, Pharmingen), como se describe en el manual de instrucciones de Baculovirus (Pharmingen). Se realizó una primera amplificación del virus usando 600 microL de virus contranfectado sobre 6×10^6 Sf21 en un cultivo monocapa, en 12 mL de medio (TNM-FH Grace's medium - Pharmingen). Después de 3 días el medio se recoge, se centrifuga y se transfiere a un tubo estéril. Una segunda amplificación se prepara por el mismo método usando 2 mL sobre 3×10^7 células, diluidas en 40 mL de medio. Para la tercera amplificación del virus, se usa 1 mL de sobrenadante de la segunda etapa por 3×10^7 células diluidas en 40 mL de medio.

45 La expresión de la proteína se realiza en células de insecto H5 infectadas con 14 mL de virus/ 1×10^9 células de insecto (MOI = 1,5) durante 65 horas con agitación a 27°C. Las células se recogen por centrifugación a 1.200xg durante 10 minutos.

Purificación de la proteína

- Las células se volvieron a poner en suspensión en una disolución salina de tampón de fosfato (PBS), ditioneitol (DTT) 20 mM, CHAPS al 0,2%, glicerol al 20%, cóctel inhibidor de la proteasa "Completo" (1 comprimido/50 mL de tampón, Roche Diagnostics, Milán, Italia) y se lisaron por extrusión líquida con un homogenizador Gaulin (Niro Soavi Italia). El lisado se centrifugó a 14.000xg durante 45 minutos y el sobrenadante se cargó sobre una columna que contenía 10 mL de glutatión sefarosa (Amersham Biosciences). La columna se lavó primero con tampón PBS por 5 volúmenes de la columna, a continuación con Tris 100 mM pH 8,0, glicerol al 20% por 5 volúmenes de columna y finalmente se eluyó con glutatión 10 mM en Tris 100 mM Tris pH 8, glicerol al 20%. Se recogieron fracciones de 10 mL y se agruparon las fracciones ricas en proteína. Generalmente, se recuperaron 20 mg de proteína de fusión a partir de 1×10^9 células, y ésta era generalmente de una pureza >85% según el análisis por SDS-PAGE seguido por tinción con Coomassie. La proteína purificada se almacenó a -80°C para su utilización en los ensayos bioquímicos.

Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa de IGF-1R

La actividad inhibitoria de los inhibidores de cinasa putativos y la potencia de los compuestos elegidos se determinaron usando un ensayo de trans-fosforilación.

- Se incubó un sustrato específico con la cinasa en condiciones amortiguadoras adecuadas en presencia de ATP con trazas de ^{33}P -y-ATP (marcado con gamma fosfato, Redivue™ número de código AH9968, 1000-3000 Ci/mmol, Amersham Biosciences Piscataway, NJ, Estados Unidos), cofactores óptimos y compuestos de ensayo.

- Al final de la reacción de fosforilación, se capturó más de 98% de ATP frío y radiactivo mediante un exceso de resina de intercambio iónico Dowex. Se dejó que la resina se asentara en el fondo de los pocillos de reacción por gravedad. Subsiguientemente se retiró el sobrenadante, que contenía el péptido sustrato y se transfirió a una placa de recuento y se evaluó la radiactividad (correspondiente al fosfato incorporado en el péptido) por recuento β .

Reactivos/condiciones de análisis

i. Preparación de la resina Dowex

- Se pesaron 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada especialmente 1x8 malla 200-400, 2,5 Kg) y se diluyeron hasta 2 L en formato de sodio 150 mM, pH 3,00.

- Se dejó que la resina se asentara durante varias horas y a continuación se retiró el sobrenadante. Este procedimiento de lavado se repitió tres veces durante dos días. Finalmente, se dejó que la resina se asentase, se retiró el sobrenadante y se añadieron dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) de formato de sodio 150 mM. El pH final fue aproximadamente de 3,0. La resina lavada se mantuvo a 4°C antes de su uso y fue estable durante más de una semana.

ii. Tampón de cinasa (KB)

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM pH 7,9 que contenía MgCl_2 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 3 microM y 0,2 mg/mL de BSA. 3X KB es un tampón con la misma composición y pH que KB pero en el que la concentración de cada componente es el triple.

- iii. Preactivación de la enzima y preparación de la mezcla enzimática 3X.

Antes de empezar el análisis de inhibición de la cinasa, el IGF-1R se pre-fosforiló con el fin de linealizar la cinética de la reacción. Para obtener esto, se preparó la cantidad total deseada de enzima con una concentración de enzima de 360 nM en KB que contenía ATP 100 microM y esta preparación se incubó durante 30 minutos a 28°C. La mezcla enzimática 3X se obtuvo diluyendo esta enzima preactivada 20 veces en 3X KB.

- iv. Condiciones de ensayo

El ensayo de cinasa se realizó con una concentración enzimática final de 6 nM, en presencia de ATP 6 microM, ^{33}P -y-ATP 1 nM y sustrato 10 microM, un péptido biotinilado en el extremo carboxi-terminal con la siguiente secuencia: KKKSPGEYVNIEFGGGGGK-biotina. El péptido se obtuvo en lotes con una pureza >95% de péptido por American Peptide Company, Inc. (Sunnyvale, CA, USA).

Ensayo Dowex robotizado

Las reacciones de ensayo se realizaron con un volumen final total de 21 microL y consistían en:

- 7 microL/pocillo de mezcla enzimática 3X (enzima preactivada 18 nM en tampón de cinasa 3X),
- 7 microL/pocillo de mezcla sustrato 3X/ATP (30 microM de sustrato, ATP 18 microM y ^{33}P -y-ATP 3 nM en agua doble destilada (ddH_2O),
- 7 microL/pocillo de compuestos de ensayo 3X diluidos en ddH_2O -3% DMSO.

La dilución de los compuestos y el esquema del ensayo se indican a continuación.

i. Dilución de los compuestos

Se distribuyeron disoluciones madre 10 mM de los compuestos de ensayo en placas de microtitulación de 96 pocillos en formato 12x8.

- 5 Para los estudios de inhibición en porcentaje, se prepararon placas de dilución a 1 mM, 100 microM y 10 microM en DMSO al 100% DMSO y a continuación se diluyeron hasta la concentración final deseada de 3X (30, 3 y 0,3 microM) en ddH₂O, DMSO al 3%. Un dispositivo Multitek 96 (Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100 Fullerton, CA 92834-3100 Estados Unidos) se usó para pipetear los compuestos en las placas de ensayo.

- 10 Para la determinación de la CI₅₀, se obtuvieron las disoluciones iniciales con concentración de compuesto 30 microM en 3% DMSO a partir de las disoluciones madre 1 mM/DMSO al 100%. Estas disoluciones iniciales de 30 microM se usaron para la generación de una serie adicional de 9 diluciones a 1/3 en ddH₂O, DMSO al 3% DMSO, de forma que se generó una curva de dilución de 10 puntos a 3X la concentración final de ensayo. Las diluciones en serie se realizaron en placas de 96 pocillos usando un sistema Biomek 2000 (Beckman Coulter). Se prepararon curvas de dilución de 7 compuestos/placa y cada placa también incluyó una curva de dilución de 10 puntos de estaurosporina, así como varios pocillos de control positivo y negativo.

ii. Esquema de ensayo

- 20 7 microL de cada dilución de compuesto de ensayo (o control) en ddH₂O, DMSO al 3%, se pipetearon en cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos con fondo en V, que se transfirió a continuación en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer, 45 William Street Wellesley, MA 02481-4078, Estados Unidos) equipada con una cabeza pipeteadora con 384 puntas para iniciar el ensayo, más una cabeza de 96 puntas para dispensar la resina, preparada con recipientes que contenían suficiente mezcla enzimática 3X y mezcla de ATP 3X para completar el ensayo.

- 25 Al principio del ensayo, el sistema dosificador de líquidos aspira 7 microL de mezcla de ATP, introduce una capa de aire en las puntas (5 microL) y a continuación aspira 7 microL de mezcla enzimática 3X. Para iniciar la reacción, se dispensaron los contenidos de las puntas en los pocillos de ensayo que ya contenían 7 microL del compuesto de ensayo (a la concentración deseada final 3X), seguido por 3 ciclos de mezcla de forma que se restableciera la concentración final deseada para todos los componentes de la reacción.

- 30 Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y a continuación se detuvo la reacción pipeteando 70 microL de la suspensión de resina Dowex en la mezcla de reacción, seguido por tres ciclos de mezcla. Después de detener la reacción, se dejaron las placas en reposo durante una hora con el fin de maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfirieron 20 microL de sobrenadante de cada pocillo en los pocillos del 384-Optiplates (Perkin Elmer) que contenían 70 microL/pocillo de Microscint 40 (Perkin Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital se leyeron las placas con un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de los datos.

- 35 Los datos se analizaron usando una versión personalizada del programa "Assay Explorer" (Elsevier MDL, San Leandro, CA 94577). Para concentraciones de compuestos individuales, la actividad inhibitoria se expresó generalmente como porcentaje de inhibición obtenido en presencia del compuesto, en comparación con la actividad total de la enzima obtenida cuando se omite el inhibidor.

- 40 Los compuestos que presentaban la inhibición deseada se analizaron posteriormente con el fin de estudiar la potencia del inhibidor mediante el cálculo de CI₅₀. En este caso, los datos de inhibición obtenidos usando diluciones en serie del inhibidor se ajustaron mediante una regresión no lineal usando la siguiente ecuación:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log [I])}}$$

en la que v_b es la velocidad de línea base, v es la velocidad de reacción observada, v_0 es la velocidad en ausencia de inhibidores y $[I]$ es la concentración de inhibidor.

- 45 **Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa IGF-1R.**

Análisis por transferencia de Western de la fosforilación del receptor después de estimulación con IGF-1 en células de cáncer de mama humano MCF-7.

- 50 Se sembraron las células MCF-7 (ATCC# HTB-22) en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos con una concentración de 2×10^5 células/pocillo en medio E-MEM (MEM+ Earle's BSS + glutamina 2 mM + aminoácidos no esenciales 0,1 mM) + FCS al 10% y se incubaron durante la noche a 37°C, en atmósfera de CO₂ al 5%, humedad

relativa del 100%. A continuación, las células se privaron de nutrientes reemplazando el medio E-MEM + FCS al 10% con E-MEM + BSA al 0,1% e incubando durante la noche. Después de esta incubación, los pocillos se trataron con las concentraciones deseadas del compuesto durante 1 hora a 37°C y a continuación se estimularon con IGF-1 humano recombinante 10 nM (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos) durante 10 minutos a 37°C. A continuación se lavaron las células con PBS y se lisaron en 100 µL/pocillo de tampón de lisis celular (M-PER Mammalian Protein Extraction Reagent [Producto #78501, Pierce, Rockford, IL, Estados Unidos] + EDTA 10 mM + cóctel inhibidor de proteasa [Sigma-Aldrich producto #P8340] + cóctel inhibidor de fosfatasa [Sigma-Aldrich productos #P2850 + #P5726]). Los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000xg durante 5 minutos y 10 µg/carril de proteína del lisado clarificado se corrieron en geles NuPAGE (geles NuPAGE 4-12% carril 10 Bis-Tris, Invitrogen) con tampón de migración MOPS, a continuación se transfirieron sobre filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) usando cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos). Los filtros con la proteína transferida se incubaron durante 1 hora en tampón de bloqueo (TBS + BSA al 5% + Tween 20 al 0,15%) y se investigaron durante 2 horas en el mismo tampón que contenía 1/1.000 de anticuerpo de conejo anti-fosfo IGF-1R Tyr1131/InsR Tyr 1146 (producto #3021, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos) para la detección de IGF-1R fosforilado o una dilución 1/1.000 de anticuerpo de conejo IGF-1Rβ(H-60) (producto #sc-9038, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, Estados Unidos) para detectar la cadena IGF-1R β total. En ambos casos, los filtros se lavaron a continuación durante 30 minutos, con varios cambios de TBS + Tween 20 al 0,15%, y se incubaron durante 1 hora en tampón de lavado que contenía una dilución 1/5.000 de IgG anticonejo conjugado con peroxidasa de rábano picante (Amersham, producto #NA934), y a continuación se lavaron de nuevo y se revelaron usando el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) siguiendo las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos utilizados eran de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

Fosforilación de la proteína ribosómica S6 inducida por factor de crecimiento en fibroblastos humanos primarios.

La fosforilación de la proteína ribosómica S6 como respuesta a la estimulación por factor de crecimiento de fibroblastos cutáneos humanos normales (NHDF) se usó para evaluar la potencia del compuesto para inhibir la transducción de señal inducida por IGF-1 en células, y su selectividad frente a los estímulos EGF y PDGF. Se mantuvieron las células NHDF, obtenidas de PromoCell (Heidelberg, Alemania), a 37°C en atmósfera humidificada con CO₂ al 5% en medio de crecimiento de fibroblastos (Promocell) completo. Para el ensayo se sembraron los NHDF en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos (placas negras, de fondo plano claro; Matrix Technologies Inc., Hudson, NH, Estados Unidos) con una densidad de 5.000 células/pocillo en un medio sin suero que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1% y se incubaron durante 5 días. Las células privadas de nutrientes se trataron durante 1 hora con las dosis deseadas de los compuestos y a continuación se estimularon durante 2 horas adicionales bien con IGF-1 10 nM (Invitrogen Corp., CA, Estados Unidos), bien con EGF 10 nM (Gibco BRL, Estados Unidos) o bien con PDGF-B/B 1 nM (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). A continuación se fijaron las células en PBS/paraformaldehído al 3,7% durante 20 minutos a temperatura ambiente, se lavaron dos veces con PBS y se permeabilizaron con PBS/Triton X-100 al 0,3% durante 15 minutos. A continuación se saturaron los pocillos con PBS/leche en polvo sin grasa al 1% (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos) durante 1 hora, y a continuación se investigaron durante 1 hora a 37°C con anticuerpo antifosfo-S6 (Ser 235/236) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos, cat. #2211) con una dilución de 1/200 en PBS/leche al 1% /Tween 20 al 0,3%. Los pocillos se lavaron a continuación dos veces con PBS y se incubaron durante 1 hora a 37°C con PBS/leche al 1%/Tween 20 al 0,3% + 1 µg/mL de DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol) + 1/500 de anticuerpo secundario conjugado con Cy5™ anticonejo de cabra (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido). Los pocillos se lavaron a continuación dos veces con PBS y se dispensaron 40 µL de PBS en cada pocillo para el análisis por inmunofluorescencia. Las imágenes de fluorescencia en los canales del DAPI y Cy5™ se registraron automáticamente, se almacenaron y se analizaron usando un instrumento Cellomics ArrayScan™ IV (Cellomics, Pittsburgh, Estados Unidos); se usó el algoritmo de citotoxicidad de Cellomics para cuantificar la fluorescencia citoplasmática asociada con la fosfo-S6 (parámetro de señal de Cy5™: "Mean Lyso Mass-pH") para cada célula en 10 campos/pocillo y eventualmente se expresó como un valor de población medio. A menos que se indique de otro modo, los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

Preparación del dominio citoplasmático ALK para usarlo en el ensayo bioquímico de clonación y expresión

El dominio citoplasmático ALK, correspondiente a los residuos 1060-1620 (los números de los residuos de aminoácidos se refieren al número de registro de Genbank NP 004295.2) se amplificó por PCR a partir de una biblioteca de cDNA de testículos humanos.

La amplificación se realizó usando el oligonucleótido directo:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACTGGAAGTTCTGTTCCAGG

GGCCCCGCCGGAAGCACCAGGAGCTG -3' [SEQ ID NO: 3]

y el oligonucleótido inverso:

**5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCAGGGCCCAGGCTGGTTCA
TGCTATT-3' [SEQ ID NO: 4].**

Para los objetivos de clonación, los oligonucleótidos incluyeron sitios *attB* con el fin de obtener productos de PCR flanqueados por *attB* adecuados para la clonación usando la tecnología Gateway (Invitrogen). Además, con objetivos de purificación, el cebador directo incluía un sitio de corte PreScission (Amersham Biosciences). El producto resultante de la PCR se clonó en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (Invitrogen), modificado con Gateway. Con objetivos de expresión y purificación, se añadió una etiqueta GST N-terminal al dominio citoplasmático ALK. La clonación se realizó siguiendo los protocolos descritos en el manual de Gateway (Invitrogen).

El baculovirus se generó co-transfectando células Sf9 de insecto con el vector de expresión y el DNA viral usando el kit de transfección BaculoGold™ (Pharmingen).

- 10 El sobrenadante vírico se recuperó después 5 de días y se amplificó 3 veces para aumentar el título vírico.

La proteína recombinante se produjo infectando células Sf21 de insecto con una densidad de 1×10^6 células/mL con 30 mL de sobrenadante vírico por billón de células, con agitación a 27°C. Después de 48 horas de infecciones, las células se recuperaron, se sedimentaron y se congelaron a -80°C.

Purificación de la proteína

- 15 Las células se volvieron a poner en suspensión en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM pH 8, NaCl 150 mM, CHAPS al 0,2%, DTT 20 mM, glicerol al 20%, cóctel inhibidor de la proteasa "Completo" (Roche Diagnostics), Na_3VO_4 1 mM y se lisaron por extrusión líquida con un homogeneizador Gaulin (Niro Soavi Italia). El lisado se clarificó por centrifugación a 20.000 g durante 30 minutos y se cargó en una columna de glutatión sefarosa 4B (Amersham Biosciences).

- 20 Después de un lavado exhaustivo, la proteína recombinante se eluyó con glutatión 10 mM en Tris-HCl 100mM, pH 8, glicerol al 10%.

La GST-ALK purificada por afinidad se cargó en una columna de heparina sefarosa FF™ (Amersham Biosciences) y se eluyó con NaCl 50 mM, TRIS 25 mM, pH 7,5, DTT 2 mM y glicerol al 20%.

- 25 Las fracciones eluidas se reunieron y se dializaron frente a NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM pH 7,4, DTT 2 mM, glicerol al 20%.

La proteína purificada se almacenó a -80°C antes de utilización en el ensayo bioquímico.

Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa ALK

El ensayo *in vitro* de la inhibición de la cinasa se realizó de la misma manera que el descrito para el IGF-1R. Como en el caso del IGF-1R, la enzima ALK requiere preactivación con el fin de linealizar la cinética de la reacción.

- 30 i. Tampón de cinasa (KB) para la ALK

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM pH 7,5 que contenía MnCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 3 microM y 0,2 mg/mL de BSA. El tampón 3X KB es un tampón con la misma composición y pH que el KB, pero con una concentración del triple de cada componente.

ii. Condiciones de ensayo

- 35 El análisis de la cinasa se realizó con una concentración final de enzima de 20 nM, en presencia de ATP 8 microM, ^{33}P -γ-ATP 1 nM y MBP 2 microM. El MPB se obtuvo de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa de la ALK.

Análisis por transferencia de Western de la ALK y fosforilación de STAT3 en líneas celulares de linfoma de células grandes anaplásico Karpas-299, SR-786 y SUP-M2.

- 40 Se sembraron células Karpas-299, SR-786 y SUP-M2 (DSMZ, Braunschweig, Alemania) en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos a 5×10^5 células/mL en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS de 10% a 15% (EuroClone, Italia) y se incubaron durante la noche a 37°C, en atmósfera de CO_2 al 5% y humedad relativa de 100%. Después de esta incubación, las células se trataron con las concentraciones deseadas de compuesto durante 2 horas a 37°C. Se recogieron las células por centrifugación a 248 xg durante 5 minutos, se lavaron con PBS frío, se centrifugaron de nuevo a 248 xg durante 5 minutos y a continuación se lisaron en Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, SDS al 2%, Na_3VO_4 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa [Sigma-Aldrich producto #P8340] y cóctel inhibidor de fosfatasa [Sigma-Aldrich productos #P2850 + #P5726]). Después de una breve sonicación, los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000 xg durante 20 minutos a temperatura ambiente y 20 microg/carril de proteína del lisado

clarificado se corrieron en geles NuPAGE (geles NuPAGE 4-12% carril 10 Bis-Tris, Invitrogen) con tampón de migración MOPS, a continuación se transfirieron sobre filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) usando cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos). Los filtros con la proteína transferida se incubaron durante 1 hora en tampón de bloqueo (TBS + leche en polvo sin grasa 5% [# 1706404 Bio-rad, Hercules, CA, Estados Unidos] + Tween 20 al 0,1%) y se investigaron durante la noche en TBS + BSA al 5% + Tween 20 al 0,1% a 4°C que contenía 1/500 de anticuerpo anti-fosfo-ALK Tyr 1604 (producto # 3341 Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos) para la detección de ALK fosforilada o 1/500 anticuerpo anti-ALK de ratón (producto # 35-4300, Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, Estados Unidos) para la detección de la ALK total o 1/500 de anticuerpo anti-fosfo STAT3 Tyr 705 de ratón (producto # 612357, BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de la STAT3 fosforilada o 1/1000 de anticuerpo anti-STAT3 de ratón (producto # 610190 BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de la STAT3 total.

En todos los casos, los filtros se lavaron a continuación durante 20 minutos, con varios cambios de TBS + Tween 20 al 0,1%, y se incubaron durante 1 hora en TBS + leche en polvo sin grasa al 5% + Tween 20 al 0,1% que contenía una dilución 1/10.000 de IgG anticonejo o ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Amersham, producto #NA934), y a continuación se lavaron de nuevo y se revelaron usando el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) siguiendo las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos utilizados eran de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

Ensayo de proliferación celular in vitro para inhibidores de la actividad cinasa de la ALK

Se sembraron las líneas celulares de ALCL humanas Karpas-299, SR-786 y SUP-M2 en placas de 96 pocillos (Perkin Elmer, Wellesley, MA, Estados Unidos) a 1×10^5 células/mL en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS de 10% a 15% (EuroClone, Italia) (100 microL/pocillo) y se mantuvieron a 37°C, en atmósfera de CO₂ al 5%, humedad relativa de 100%. Al día siguiente, las placas se trataron por duplicado con una dilución apropiada de compuestos empezando por una disolución madre 10 nM en DMSO (concentración final de DMSO: 0,1%). En cada placa se incluyeron ocho controles sin tratamiento. Después de 72 horas de tratamiento, se añadieron 50 microL de CellTiter-Glo Assay (Promega, Madison, WI, Estados Unidos) a cada pocillo y, después de agitar, se midió la señal de luminiscencia usando un detector Envision (PerkinElmer Wellesley, MA, Estados Unidos).

Los valores de CI_{50} se calcularon con el programa LSW/Data Analysis usando el ajuste de curvas sigmoidal de Microsoft Excel.

Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

El ensayo *in vitro* de la inhibición de la cinasa se realizó de forma similar a la descrita para el IGF-1R. De forma diferente al IGF-1R sin embargo, la enzima Aurora-2 no requiere pre-activación.

i. Tampón de cinasa (KB) para Aurora-2

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM y 0,2 mg/mL de BSA.

ii. Condiciones de ensayo para Aurora-2 (concentraciones finales)

El análisis de la cinasa se realizó con una concentración final de enzima de 2,5 nM, ATP 10 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM y sustrato 8 microM, compuesto de 4 repeticiones de LRRWSLG.

Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

Ensayo de proliferación celular in vitro para inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

Se sembró la línea celular de cáncer de colon humano HCT-116 a 5.000 células/cm² en placas de 24 pocillos (Costar) usando un medio F12 (Gibco) complementado con FCS al 10% (EuroClone, Italia) L-glutamina 2 mM L y penicilina/estreptomina al 1% y se mantuvo a 37°C, en atmósfera de CO₂ al 5% y humedad relativa de 96%. Al día siguiente, las placas se trataron por duplicado con 5 mL de una dilución apropiada de compuestos empezando por una disolución madre 10 nM en DMSO: En cada placa se incluyeron dos controles sin tratamiento. Después de 72 horas de tratamiento, se retiró el medio y las células se separaron de cada pocillo usando 0,5 mL de Tripsina al 0,05% (p/v) y EDTA al 0,02% (p/v) (Gibco). Las muestras se diluyeron con 9,5 mL de Isoton (Coulter) y se cuantificaron usando un contador celular Multisizer 3 (Beckman Coulter). Los datos se evaluaron como porcentaje de los pocillos de control:

$$\% \text{ de CTR} = (\text{Tratados} - \text{Blanco}) / (\text{Control} - \text{Blanco}) / 100$$

Los valores de CI_{50} se calcularon con el programa LSW/Data Analysis usando el ajuste de curvas sigmoidal de Microsoft Excel.

En la tabla 1 se recogen los datos del ensayo bioquímico y celular para compuestos representativos.

Tabla 1.

Compuesto	Cl ₅₀ de IGF1R (μM)	Cl ₅₀ de ALK (μM)	Cl ₅₀ de Aur-2 (μM)	Cl ₅₀ para la fosforilación de S6 inducida por IGF1 (μM)
1	0,85	0,34	0,026	>10
36	0,23	0,17	0,019	1,2
33	0,036	0,034	0,009	0,27

En los mismos compuestos se ensayó la inhibición de la fosforilación de IGF-1R inducida por IGF1 en células MCF-7 y los resultados se muestran en la figura 1.

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien como agentes únicos o bien, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como en un régimen de terapia por radiación o quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales, tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes que se dirigen a los microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes perjudiciales para el DNA o
10 agentes de intercalado del DNA, antimetabolitos antineoplásticos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de las cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

Si se formulan para una dosis fija, dicha combinación de productos emplea los compuestos de la presente invención en el intervalo de dosificación descrito a continuación y los otros agentes farmacéuticamente activos en el intervalo de dosificación aprobado.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo a humanos, pueden ser administrados por las vías usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso y las condiciones del paciente y de la vía de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada
20 para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en múltiples formas de dosificación, p. ej. oralmente en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, disoluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan generalmente siguiendo los métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

30 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglomerantes, p. ej. almidones, goma arábica, metilcelulosa, gelatina, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, p. ej. almidón, ácido alginico, alginatos o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; endulzantes; agentes
35 humectantes tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden elaborarse de formas conocidas, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, fabricación de comprimidos, revestimiento con azúcares o revestimiento con película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, p. ej. jarabes, emulsiones y suspensiones.

40 Por ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilalcohol.

La suspensión o disoluciones o inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.
45

Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas, isotónicas, acuosas, estériles, o pueden contener propilenglicol como vehículo.

- 5 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej. mantequilla de coco, polietilenglicol, un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán tensioactivo o lecitina.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, se dan a continuación los siguientes ejemplos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la inhibición de la autofosforilación del IGF1R en células privadas de nutrientes estimuladas con IGF1 10 nM por compuestos de fórmula (I), ejemplificados por los compuestos 1, 26 y 33.

- 10 El tratamiento de las células MCF7 privadas de nutrientes con IGF1 10 nM indujo la autofosforilación del receptor como se muestra por la aparición de una banda más intensa de IGF-1R fosforilado (pIGFIR). La incubación de las células con concentraciones crecientes de los compuestos 1, 36 y 33 antes del tratamiento con IGF1 produjo la inhibición de la autofosforilación del IGF-1R inducida por IGF1 como se muestra por la desaparición de la banda de IGF-1R fosforilado (pIGF1R).

15 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Purificación general y métodos analíticos

- 20 Se realizó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck grado 9395, 60A). El análisis por HPLC se realizó sobre columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3, μ m) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). La fase móvil A era un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente usado fue de 10 a 90% de B en 8 minutos y mantenimiento de 90% de B durante 2 minutos. La detección por UV se realizó a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 mL/min. Volumen de inyección 10 μ L. Barrido total en el intervalo de masa de 100 a 800 uma. El voltaje capilar fue de 2,5 KV; fuente de temperatura a 120°C; cono a 10 V. Los tiempos de retención (t. r. HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

- 30 Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m) o una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μ m) usando un dispositivo Waters Preparative HPLC 600 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo único Micromass mod. ZMD, con ionización por electropulverización, modo positivo. Método ácido: la fase móvil A era agua-ácido trifluoroacético al 0,01% y la fase móvil B era acetonitrilo; el gradiente usado fue de 10 a 90% de B en 8 minutos y mantenimiento de 90% de B durante 2 minutos; caudal de 20 mL/min. Método básico: la fase móvil A era agua-NH₃ al 0,1% y la fase móvil B era acetonitrilo; el gradiente usado fue de 10 a 100% de B en 8 minutos y mantenimiento de 100% de B durante 2 minutos; caudal 20 mL/min.

- 35 La espectrometría por RMN de ¹H se realizó con un dispositivo Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [¹H (15N-31P) ID_PFG Varian].

Ejemplo 1

Preparación de la 5-bencenosulfonilo-1H-indazol-3-ilamina [(VIII), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil]

Etapas 1. 5-Fluoro-2-nitro-benzamida [(III), R1 = R2 = R3 = H]

- 40 Se calentó ácido 5-fluoro-2-nitro-benzoico (17,9 g, 96,8 μ moles) en cloruro de tionilo (35 mL, 5 eq. mol.) durante dos horas a 85°C (temperatura de baño de aceite). La mezcla de reacción se evaporó, se recogió y se evaporó dos veces con tolueno seco. El cloruro de ácido resultante se disolvió en dioxano seco (180 mL) y se añadió a una disolución de NH₄OH al 33% (23,5 mL, 2 eq. mol.) en dioxano (180 mL) enfriada en un baño de hielo. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara gradualmente a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo cristalino se trituró en agua (50 mL), se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó a vacío a 80°C hasta peso constante (17,56 g, 98,5%).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 8,12-8,19 (m, 2H), 7,79 (bs, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H).

Etapas 2. 5-Bencenosulfonil-2-nitro-benzamida [(V), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil]

- 50 Se trató 5-fluoro-2-nitro-benzamida (2,5 g, 13,59 μ moles) en DMSO (40 mL) con PhSO₂Na al 97% sólido (2,48 g, 14,95 μ moles) y se calentó a 50°C (temperatura de baño de aceite) durante 60 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en 40 mL de agua helada. El filtrado del sólido proporcionó 3,55 g (rendimiento de 85%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,41 (bs, 1H), 8,25, 8,27 (m, 1H), 8,21, 8,19 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,92 (bs, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 2H).

Etap 3. 2-Amino-5-bencenosulfonil-benzamida [(VI), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{fenil}$]

Se puso en suspensión 5-bencenosulfonil-2-nitro-benzamida (3,13 g, 10,23 mmoles) en etanol absoluto (200 mL), se trató con Pd al 10% /C (1,5 g) y a continuación se trató con formato de amonio (9,7 g, 153 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo. Después de un par de horas la reacción estaba completa. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y el panel se lavó con EtOH. La evaporación del filtrado proporcionó el producto bruto que se recogió con una pequeña cantidad de metanol y se añadió gota a gota a 400 mL de agua helada mantenida con agitación. El sólido así formado se filtró y se lavó con agua proporcionando 1,87 g del compuesto del título (rendimiento de 66%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,14, 7,31 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,45 (bs, 2H), 6,81 (m, 1H).

Etap 4. 2-Amino-5-bencenosulfonil-benzonitrilo [(VII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{fenil}$]

Se trató 2-amino-5-bencenosulfonil-benzamida (2,01 g, 7,29 mmoles) con POCl_3 (8 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C . El sólido se disolvió gradualmente. Después de tres horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a 600 mL de agua helada mantenida con agitación.

Se obtuvo un precipitado amarillo que se filtró. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/ 96:4 o DCM/EtOAc 93:7) proporcionó 813 mg del compuesto del título (rendimiento de 43%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,02 (d, $J = 2,31$ Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,75 (dd, $J_1 = 9,02$ Hz, $J_2 = 2,31$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,08 (bs, 2H), 6,87 (d, $J = 9,02$ Hz, 1H).

Etap 5. 5-Bencenosulfonilo-1H-indazol-3-ilamina [(VII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{fenil}$]

Se trató gota a gota a 4°C 2-amino-5-bencenosulfonil-benzonitrilo (0,81 g, 3,15 mmoles) en HCl al 37% (5 mL) con NaNO_2 (261 mg, 3,78 mmoles) en 5 mL de agua. Después de 1,75 horas, la suspensión se añadió gota a gota a una disolución de SnCl_2 (4,88 g, 25,21 mmoles) en 5 mL de HCl 37%. Después de agitar a 4°C durante 3 horas, el sólido se filtró se recogió con agua (30 mL) y se puso a ebullición durante 1,5 horas. La mezcla caliente se filtró y se lavó cuidadosamente con agua en ebullición. El filtrado se enfrió a 4°C y se trató con agitación con NaOH al 17% (aproximadamente 5 mL) gota a gota. Después de enfriamiento durante la noche en un frigorífico, el sólido se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro, proporcionando 0,348 g del compuesto del título (rendimiento de 40%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,98 (bs, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 5,79 (bs, 2H).

Ejemplo 2

Preparación de la 5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilamina [(VIII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil]

Etap 1. 5-(3,5-Difluoro-fenilsulfanil)-2-nitro-benzonitrilo [(XIII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil]

Se trató una disolución de 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (2,4 g, 14,45 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) con carbonato de cesio (4,7 g) y se enfrió a -15°C (baño de hielo/sal). A esta mezcla se le añadió gota a gota 3,5-difluorotiofenol (2,11 g, 1 eq. mol.) en tetrahidrofurano (50 mL) durante 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora, se comprobó si en la mezcla de reacción había presencia de cualquier material inicial sin reaccionar. La mayoría de los disolventes se eliminaron por evaporación rotativa y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el producto como un sólido. Por trituración en una pequeña cantidad de metanol y filtración se obtuvo el compuesto del título en forma pura como un polvo blanquecino (3,25 g, 77%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,31 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,11$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J_1 = 8,80$ Hz, $J_2 = 2,11$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Nitro-5-fenilsulfanil-benzonitrilo [(XIII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{fenil}$]

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 5H), 7,45 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H).

5-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-2-nitro-benzonitrilo [(XIII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3$ -fluorofenil]

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,31 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65-7,41 (m, 5H).

Etapla 2. 5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-2-nitro-benzonitrilo [(XIV), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil]

Se agitó ácido peryódico (10,14 g, 4 eq. mol.) en acetonitrilo seco (220 mL) hasta que se disolvió completamente. Se añadió trióxido de cromo (22 mg, 0,02 eq. mol.) y se agitó hasta que se disolvió completamente. Después de enfriamiento por medio de un baño de agua helada, se añadió con agitación una disolución de 5-(3,5-difluoro-fenilsulfonil)-2-nitro-benzonitrilo (3,25 g, 11,12 mmoles) en acetonitrilo seco. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo fresco y las disoluciones combinadas se evaporaron en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó sucesivamente con sulfito de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,53 g, 98%).

10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,91 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,78 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

5-Bencenosulfonil-2-nitro-benzonitrilo [(XIV), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil].

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,82 (m, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H).

15 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-2-nitro-benzonitrilo [(XIV), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil]

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,88 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

Etapla 3. 5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilamina [(VIII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil]

20 Se calentó 5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-2-nitro-benzonitrilo (3,5 g, 10,8 mmoles) en etanol anhidro (175 mL) hasta que se disolvió completamente. A continuación se trató la disolución con hidrato de hidrazina (0,58 mL, 1,1 eq. mol.) y se mantuvo a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad; el residuo se disolvió en acetona, se adsorbió sobre gel de grado de cromatografía ultrarrápida por evaporación en evaporador rotatorio del disolvente. La sílice se cargó sobre una columna de cromatografía ultrarrápida acondicionada con 10:1 de diclorometano/acetona. A continuación se eluyó la columna con diclorometano/acetona (gradiente: de 10:1 a 2:1) seguido por un lavado final con diclorometano/acetona/metanol. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para obtener el compuesto del título como un polvo cristalino blanquecino (2,44 g, 73%).

25 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,05 (bs, 1H), 8,58 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,76 (dd, J1 = 8,78 Hz, J2 = 1,83 Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,40 (dd, J1 = 8,90 Hz, J2 = 0,61 Hz, 1H), 5,81 (bs, 1H).

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

30 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilamina [(VIII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil]

ESI (+) MS: m/z 292 (MH^+).

Ejemplo 3**Preparación del metil éster del ácido 2-nitro-4-piperidin-1-ilmetil-benzoico**

35 A una disolución del metil éster del ácido 4-hidroximetil-2-nitro-benzoico (2,0 g, 9,47 mmoles) en diclorometano seco (80 mL) en atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se le añadió trietilamina (1,6 mL, 10,9 mmoles, 1,5 eq.) y a continuación cloruro de p-toluenosulfonilo (2,08 g, 10,9 mmoles, 1,15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió piperidina (1,6 mL, 18,94 mmoles, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 horas adicionales. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/etanol 95:5 como eluyente, proporcionando 1,2 g del compuesto del título.

40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (bs, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

Metil éster del ácido 4-dimetilamino-metil-2-nitro-benzoico

ESI (+) MS: m/z 239 (MH^+).

Ejemplo 4**Preparación del metil éster del ácido 3-amino-isonicotínico**

Una mezcla de ácido 3-amino-isonicotínico (613 mg, 4,44 mmoles), metanol (15 mL) y cloruro de tionilo (0,7 mL, 8,88 mmoles) se agitó a reflujo durante 3 días. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se agitó con dietil éter (20 mL) y una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad proporcionando 400 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,26 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,69 (bs, 2H), 3,85 (s, 3H).

10 Ejemplo 5**Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico**

Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas una disolución de ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (10 g, 54 mmoles), (Boc) $_2$ O (2 eq., 23,6 g, 108 mmoles) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,3 eq., 1,98 g, 16,2 mmoles) en *terc*-butanol (100 mL) y diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (500 mL), se lavó con HCl 1N (500 mL), agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,04 (dd, J = 8,47 2,50 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,66, 5,37 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,66, 8,17, 2,56 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

20 Ejemplo 6**Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico**

Una disolución del *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico (13 g, 54 mmoles) y N-metilpiperazina (17 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (800 mL) y se mantuvo con agitación magnética durante 20 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó cuidadosamente con agua y se secó a vacío a 40°C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (16,4, rendimiento de 94%) y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,69 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,15 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

30 *terc*-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

***terc*-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-benzoico**

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,51-3,42 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

***terc*-Butil éster del ácido 4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzoico**

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

40 *terc*-Butil éster del ácido 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (m, 2H).

***terc*-Butil éster del ácido 4-[metil-(1-metil-pirroidin-3-il)-amino]-2-nitro-benzoico**

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

***terc*-Butil éster del ácido 4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-nitro-benzoico**

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

terc-Butil éster del ácido 2-nitro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-benzoico

- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,50-1,37 (m, 11H).

terc-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

- 10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

terc-Butil éster del ácido 4-[metil-(2-piperidin-1-il)-etil]-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 6H), 1,50-1,34 (m, 15 H).

terc-Butil éster del ácido 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-nitro-benzoico

- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 6H), 3,01 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 6H), 1,44 (s, 9 H).

terc-Butil éster del ácido 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

20 Ejemplo 7

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-nitro-benzoico

- 25 A una disolución de 2-dimetilaminoetanol (6,67 mL, 64,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL), a 0°C, se le añadió *terc*-butoxido de potasio (6,66 g, 59,4 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico (10 g, 41,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL). Después de 2 horas a 0°C, la mezcla se vertió en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL). La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano-metanol-NH₄OH al 33% 9:1:0,01 como eluyente, para dar el compuesto del título (4,53 g) como un aceite amarillo.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,81 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 2-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

- 35 *terc*-Butil éster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 5H), 1,96 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 8

Preparación del hidrocloreto del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico

- 40 Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (16,4 g, 51 mmoles) HCl al 37% (100 mL) en 1,4-dioxano (200 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó cuidadosamente con 1,4-dioxano y se secó a vacío a 45°C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (13,45 g, rendimiento de 87,5%) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 10,27 (bs, 1H), 7,81 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1 = 8,90 Hz, J2 = 2,69 Hz, 1H), 4,13 (bs, 2H), 3,55-3,06 (bs, 6H), 2,83 (s, 3H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Hidrocloreto del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 10,14 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,83-2,82 (2s, 6H).

5 Hidrocloreto del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,03 (bs, 1H), 10,19 (bs, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,83 (d, J = 5,0 Hz, 6H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Hidrocloreto del ácido 4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzoico

10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,02 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,01-3,72 (m, 2H), 3,64 -3,43 (m, 4H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Hidrocloreto del ácido 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-nitro-benzoico

15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,03 (bs, 1H), 10,19 (bs, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (d, J = 5,0 Hz, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

Hidrocloreto del ácido 4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-nitro-benzoico

20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,97 (bs, 1H), 10,84 (bs, 1H), 7,77 (d, J1 = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,8-2,95 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,37-1,97 (m, 2H).

Hidrocloreto del ácido 4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,05 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,25 (bs, 6H).

25 Hidrocloreto del ácido 2-nitro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,07 (bs, 1H), 10,31 (bs, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,56 -3,26 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Hidrocloreto del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

30 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,07 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,90 (m, 2H).

Hidrocloreto del ácido 4-[metil-(2-piperidin-1-il)-etil]-amino]-2-nitro-benzoico

35 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,03 (bs, 1H), 9,85 (bs, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,87-1,63 (m, 5H), 1,38 (m, 1H).

Hidrocloreto del ácido 2-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,39 (bs, 1H), 10,14 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,7 -3,55 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

40 Hidrocloreto del ácido 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-nitro-benzoico

ESI (+) MS: m/z 310 (MH^+).

Hidrocloreto del ácido 4-(2-dimetilamino-etoxi)-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 9,92 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 2,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,87 (s, 6H).

Hidrocloreuro del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-nitro-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,52 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,56-3,02 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,37-1,78 (m, 4H).

Hidrocloreuro del ácido 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzoico

- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,05 (bs, 1H), 10,06 (bs, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,0-3,7 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,25-3,0 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,19 (m, 2H).

Ejemplo 9

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

- 10 Se agitó a 80°C durante 7 horas una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (13,3 g, 41,5 mmoles), ciclohexeno (45 mL), etanol (300 mL) y Pd al 10%/C (0,4 g). Se añadió Pd al 10%/C (0,9 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celita lavándola cuidadosamente con etanol y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11,5 g, rendimiento de 95%).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,40 (bs, 2H), 6,18 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 2-amino-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzoico

ESI (+) MS: m/z 294 (MH^+).

- 20 Metil éster del ácido 2-amino-4-piperidin-1-ilmetil-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,62 (bd, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,60 (bs, 2H), 6,47 (bd, J = 8,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,38 (m, 2H).

terc-Butil éster del ácido 2-amino-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-benzoico

- 25 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,39 (bs, 2H), 6,18 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,65-2,5 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (m, 2H).

terc-Butil éster del ácido 2-amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,36 (bs, 2H), 5,99 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

- 30 **Ejemplo 10**

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzoico

- 35 A una disolución de *terc*-butil éster del ácido 2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (11,5 g, 39,5 mmoles) en diclorometano (340 mL) se le añadió tetrahydro-piran-4-ona (4,5 mL, 49,3 mmoles), ácido trifluoroacético (8,2 mL) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (15,57 g, 59,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se lavó con ácido clorhídrico 0,5N, con NaOH 0,5N y con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13,3 g, rendimiento de 90%).

- 40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,20 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,26 (bt, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,39 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Etil éster del ácido 4-nitro-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzoico

- 45 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (bd, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J1 = 7,33 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

terc-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

ESI (+) MS: m/z 378 (MH^+).

Metil éster del ácido 4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

- 5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,92-7,60 (m, 2H), 7,03-6,48 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,80 (bs, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,31 (4H), 1,97 (m, 2H), 1,85-1,30 (m, 8H).

Trifluoroacetato del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 9,95 (bs, 1H), 7,72 (bd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,12-1,79 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (m, 2H).

- 10 *terc*-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,70 (bd, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (bs, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (m, 2H).

Metil éster del ácido 3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-isonicotínico

- 15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,29 (bd, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

Metil éster del ácido 3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotínico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,36 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,43 (bd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

- 20 **Ejemplo 11**

Preparación del ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

- 25 Se disolvió etil éster del ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (11,2 g, 38 mmoles) en 200 mL de etanol a 60°C y a continuación se añadió NaOH 2N (40 mL, 80 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió con 200 mL de agua y la mezcla se llevó a pH ácido con HCl 2N (35 mL). El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con agua abundante y se secó en horno a 40°C proporcionando el compuesto del título (9,3 g).

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,49 (bs, 1H), 8,17 (bd, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 30 Hidrocloruro del ácido 4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,60 (bs, 1H), 10,71 (bs, 1H), 7,91 (bs, 1H), 7,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,04 (bs, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,0-2,6 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,9-1,6 (m, 6H), 1,41 (m, 2H).

Ácido 4-dimetilamino-metil-2-nitro-benzoico

- 35 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,69 (bd, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,66 (bs, 2H), 2,27 (s, 6H).

Ácido 3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-isonicotínico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,30 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,52 (bs, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

- 40 Ácido 3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotínico

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,58 (bs, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 12**Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico**

5 A una disolución de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (13,3 g, 35,4 mmoles) en diclorometano seco (350 mL), en atmósfera de argón a 0°C, se le añadió trimetilamina (7,5 mL, 53,1 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (6,5 mL, 46,1 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y a continuación se añadió agua (350 mL) gota a gota. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/etanol 95:5 como eluyente, proporcionando 12,1 del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento de 73%).

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (J = 2,5 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 6H), 2,49 (m, 4H), 2,26 (bs, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 *terc*-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,5-2,35 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 3H), 1,44 (s, 9H).

20 *terc*-Butil éster del ácido 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-benzoico
ESI (+) MS: m/z 526 (MH⁺).

terc-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,51-3,32 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,03 (m, 1H),.

Ejemplo 13**Preparación del ácido 4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico**

30 A 30 mL de anhídrido trifluoroacético se le añadió ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (9,1 g, 34,2 mmoles) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo (aceite marrón) se trató con 200 mL de agua y se agitó vigorosamente durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco así formado se filtró, se lavó con agua abundante y se secó en horno a 40°C proporcionando el compuesto del título (11,8 g).

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,52 (bs, 1H), 8,45 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,45-3,2 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,14 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato del ácido 4-piperidin-1-ilmetil-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

ESI (+) MS: m/z 415 (MH⁺).

40 Ácido 3-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotínico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).

Ácido 3-[(2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotínico

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 8,84, 8,80 (2d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69, 8,62 (2s, 1H), 7,90, 7,84 (2d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,82, 4,54 (2m, 1H), 3,47-3,11 (m, 5H), 1,17, 0,87 (2d, J = 7,0 Hz, 3H), mezcla de rotámeros.

Ejemplo 14**Preparación del trifluoroacetato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico**

5 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (12,1 g, 25,7 mmoles), ácido trifluoroacético (48,5 mL) y diclorometano (195 mL). A continuación se evaporaron los volátiles y el residuo se recogió con dietil éter y se evaporó de nuevo. El procedimiento se repitió 5 veces, a continuación el sólido se trituró con dietil éter, se filtró y se secó en un horno a 40°C proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (13,4 g).

10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,78 (bs, 1H), 9,74 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,6-3,0 (m, 8H), 2,89 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,56 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,92 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,9-3,2 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,08 (m, 1H).

Trifluoroacetato del ácido 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-benzoico

20 ESI (+) MS: m/z 470 (MH^+).

Trifluoroacetato del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

ESI (+) MS: m/z 432 (MH^+).

Ejemplo 15**Preparación del *terc*-butil éster del ácido 2,4-difluoro-benzoico**

25 A una disolución de ácido 2,4-difluorobenzoico (5 g, 31,62 mmoles) en una mezcla de diclorometano (100 mL) y BuOH (50 mL) se le añadieron $(\text{BOC})_2\text{O}$ (13,8 g, 63,24 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (1,16 g, 9,49 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con HCl 1N, una disolución saturada de NaHCO_3 , agua (3 veces) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (5,70 g, 84%) como un aceite amarillento.

30 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,91 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 16**Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzoico**

35 Se agitó a 65°C durante 2 días una mezcla del *terc*-butil éster del ácido 2,4-difluoro-benzoico (30 g, 140,05 mmoles) y (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina (100 mL). Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y a continuación con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo 9:1. El compuesto del título (33,38 g, 84%) se obtuvo como un aceite.

40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 6,60 (dd, J1 = 13,05 Hz, J2 = 2,44 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,40 (d, J = 4,76 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,58 Hz, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

45 *terc*-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 6,60 (dd, J1 = 13,05 Hz, J2 = 2,44 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,40 (d, J = 4,76 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,58 Hz, 3H).

tert-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-(2-metoxi-etilamino)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,89 (t, J = 5,00 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,07 Hz, 1H), 6,56 (dd, J₁ = 12,80 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,55 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Ejemplo 17

5 Preparación del *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

Se enfrió a 0°-5°C una disolución del *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etilamino]-benzoico (1,54 g, 5,44 mmoles) en diclorometano (30 mL). Se añadieron trietilamina (1,11 mL, 8,16 moles) y anhídrido trifluoroacético (1,15 mL, 8,16 mmoles). Después de 3 horas a 0°-5°C, la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (2 g, 99%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 8,07 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 *tert*-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 8,07 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

tert-Butil éster del ácido 4-fluoro-2[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 8,07 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 18

Preparación del *tert*-butil éster del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

Se agitó a 60°C durante 7 días una disolución del *tert*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (2 g, 5,28 mmoles) y N-metilpiperazina (5,86 mL, 52,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). A continuación se evaporó la disolución, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces). La fase orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-metanol 93:7). El compuesto del título (2,04 g, 84%) se obtuvo como un sólido amarillento.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 7,81 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, J₁ = 9,15 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 7H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (bs, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,83 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

35 *tert*-Butil éster del ácido 2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 7,81 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, J₁ = 9,15 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 7H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (bs, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,83 (d, 3H).

tert-Butil éster del ácido 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 7,83 (d, J = 9,02 Hz, 1H), 7,05 (dd, J₁ = 9,02 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,44 (t, J = 5,12 Hz, 4H), 2,22 (bs, 3H), 1,46 (s, 9H).

tert-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-meti-amino]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,59-3,39 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,19 (bs, 6H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 19**Preparación del trifluoroacetato del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico**

A una disolución del *tert*-butil éster del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (2,03 g, 4,42 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3,4 mL, 44,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación la disolución se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 12,10 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 7,90 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,15 (dd, J1 = 8,90 Hz, J2 = 2,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (bs, 3H), 0,85 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato del ácido 2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 12,10 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 7,90 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,15 (dd, J1 = 8,90 Hz, J2 = 2,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (bs, 3H), 0,85 (d, 3H).

Trifluoroacetato del ácido 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

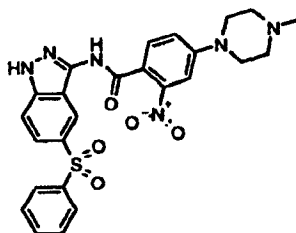
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): (mezcla de tautómeros) 12,76 (bs, 1H), 9,73 (bs, 1H), 7,91 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,10 (dd, J1 = 8,78 Hz, J2 = 2,68 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H).

Hidrocloruro del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-meti-amino]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 12,59 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (8d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (bd, 6H).

Ejemplo 20

Preparación de la N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil], comp. 4

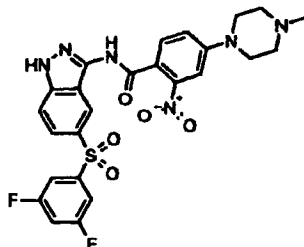


Se trató ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (5,54 g, 18,37 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 mL) con 0,070 mL de N,N-dimetilformamida seguido por cloruro de tionilo puro (5,5 mL, 76,43 mmoles) y se mantuvo a reflujo durante tres horas. A continuación se eliminaron los componentes volátiles por evaporación a presión reducida y el sólido se recogió de forma repetida con tolueno anhidro (100 mL x 3) y se evaporó. El cloruro del ácido bruto amarillo así obtenido se secó cuidadosamente a vacío a temperatura ambiente y a continuación se puso en suspensión en tetrahidrofurano seco (100 mL) y se trató con una suspensión de 5-bencenosulfonil-indazol-3-ilamina (2,11 g, 7,71 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (6,3 mL, 36,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C (temperatura de baño de aceite) durante 22 horas. La disolución casi límpida resultante se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se trató con tetrahidrofurano (100 mL), metanol (100 mL) y NaOH 2N (30 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación. La fase acuosa se ajustó a pH 7,5 y se extrajo varias veces con diclorometano. Un sólido blanquecino presente entre la fase acuosa y la orgánica que no había podido ser disuelto con diclorometano se filtró proporcionando 0,4 g de producto bruto. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dando 4,2 g del producto bruto. La purificación de ambos, el sólido filtrado y el extracto orgánico, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/ NH_4OH al 33% en relación 9:1:0,1) proporcionó 0,9 g de 5-bencenosulfonil-indazol-3-ilamina recuperada y 1,71 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento de 43%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,27 (bs, 1H), 11,19 (bs, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,79 (dd, $J_1 = 8,90$ Hz, $J_2 = 1,83$ Hz, 1H), 7,57-7,72 (m, 5H), 7,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J_1 = 9,15$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), .

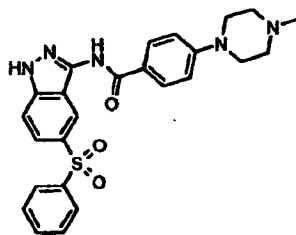
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 5 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil], comp. 6



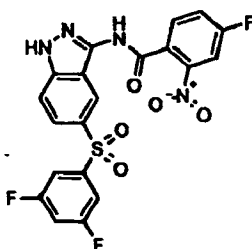
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,35 (bs, 1H), 11,24 (bs, 1H), 8,65 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,77-7,61 (m, 5H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

- 10 N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = \text{fenil}$, $\text{Ar} = 4$ -(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 1



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,26 (bs, 1H), 10,78 (bs, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,81 (d, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

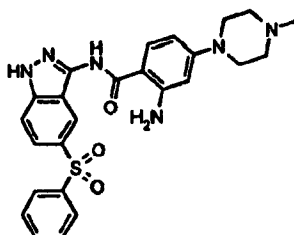
- 15 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-2-nitro-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -fluoro-2-nitrofenil], comp. 214



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,41 (bs, 1H), 11,51 (bs, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74-7,63 (m, 4H) .

20 Ejemplo 21

Preparación de la 2-amino-N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = \text{fenil}$, $\text{Ar} = 4$ -(4-metil-piperazin-1-il)-amino-fenil], comp. 7

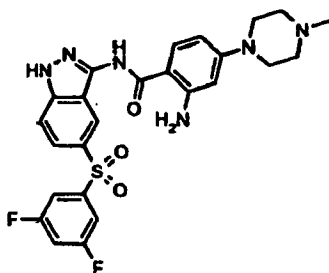


Se puso en suspensión N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida (1,71 g, 3,29 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (17 mL), etanol (33 mL), agua (25 mL) y ciclohexeno (17 mL), se trató con paladio al 10% sobre carbono y se agitó a reflujo. Después de dos horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita lavándola cuidadosamente con tetrahidrofurano. La evaporación del filtrado y la purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/NH₄OH al 33% en una relación 95:5:1) proporcionó 1,39 g del compuesto del título como un polvo amarillo (rendimiento del 86%).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,17 (bs, 1H), 10,36 (bs, 2H), 8,45 (bs, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,77 (dd, J₁ = 8,78 Hz, J₂ = 1,70 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 7,55-7,67 (m, 4H), 6,57 (bs, 2H), 6,26 (dd, J₁ = 9,03 Hz, J₂ = 2,32 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

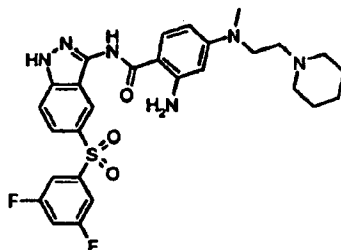
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenil], comp. 9



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,25 (bs, 1H), 10,41 (bs, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79-7,59 (m, 5H), 6,60 (bs, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

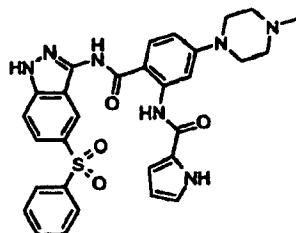
2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-amino-fenil], comp. 215



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,20 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,87 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,59 (bs, 2H), 6,05 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 22

Preparación de la [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoyl)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, Ar = 2-[(1H-pirrol-2-carboxil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil, R = fenil], comp. 33



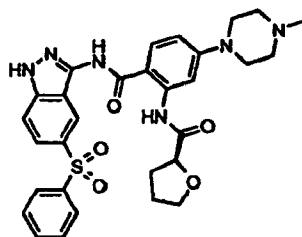
Se puso en suspensión 2-amino-N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (245 mg, 0,5 mol) en diclorometano (10 mL), se trató primero con N,N-diisopropiletilamina pura (0,35 mL, 2 mmoles) y a continuación con cloruro de 1H-pirrol-2-carboxilo sólido (258 mg, 2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se trató con cloruro ácido adicional (258 mg) y con N,N-diisopropiletilamina (0,35 mL). Después de dos horas, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto

se recogió con tetrahydrofurano (30 mL) y se trató con NaOH 2N (10 mL). Después de agitación durante la noche, el disolvente se eliminó y el sólido se filtró y se lavó cuidadosamente con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol/NH₄OH aq. al 33% en una relación 9:1:0,1) para dar 60 mg del compuesto del título.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,35 (bs, 1H), 12,44 (s, 1H), 11,74 (bs, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 7,85 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 1,70 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

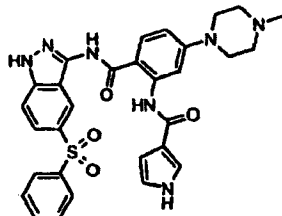
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 10 [2-(5-Bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, Ar = 2-[(S)-tetrahydro-furan-2-carbonil)amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil, R = fenil], comp. 36



- 15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,34 (bs, 1H), 12,16 (bs, 1H), 10,90 (bs, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,34 (d, J = 2,43 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 8,90 Hz, J = 1,82 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 6,79 (dd, J₁ = 9,15 Hz, J₂ = 2,44 Hz, 1H), 4,41 (dd, J₁ = 8,41 Hz, J₂ = 4,88 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 2H).

[2-(5-Bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, Ar = 2-[(1H-pirrol-3-carbonil)amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil, R = fenil], comp. 39



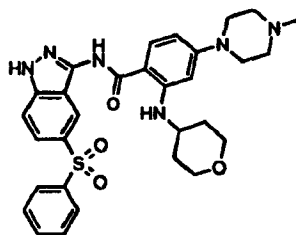
20

Se empleó cloruro de 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-carbonilo.

ESI (+) MS: m/z 584 (MH⁺).

Ejemplo 23

- 25 Preparación de la N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-fenil, R = fenil], comp. 10



30

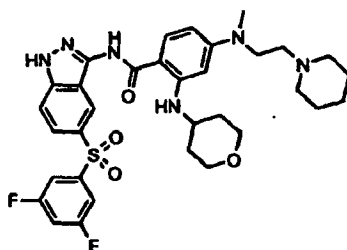
Se disolvió 2-amino-N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (245 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (0,77 mL, 10 mmoles), se trató primero con tetrahydro-piran-4-ona (0,055 mL, 0,6 mmoles) y a continuación con triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (197 mg, 0,75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se añadió cetona adicional (0,055 mL, 0,6 mmoles) e hidruro (2 porciones: 197 mg primero y 50 mg después de un par de horas). Después de agitación adicional durante la noche, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. Se añadió

diclorometano y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/NH₄OH al 33% en una relación 95:5:1) proporcionando 186 mg del producto que todavía contenía algunas impurezas. La purificación adicional por HPLC preparativa (método básico) dio 80 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,22 (bs, 1H), 10,44 (bs, 1H), 8,41 (bs, 1H), 8,29 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 6,29 (dd, J₁ = 9,03 Hz, J₂ = 2,07 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,28-3,32 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, Ar = 4-[metil-(2-piperidin-1-il)-etil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil, R = 3,5-difluorofenil], comp. 137



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,24 (bs, 1H), 10,36 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,33 (bd, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 4H), 3,00 (m, 3H), 2,48-2,37 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 8H).

Ejemplo 24

Preparación de la 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina [(XVI), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3-fluorofenil, R₁₁ = 1-trifenilmetil]

Etapla 1. 2,2,2-Trifluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-acetamida [(XXI), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3-fluorofenil]

Una suspensión de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilamina (15,35 g, 52,69 mmoles) en diclorometano seco (200 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (23 mL, 163,4 mmoles) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se evaporó, se trató con acetato de etilo y con hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El sólido se trituró con una pequeña cantidad de diclorometano y se filtró proporcionando 18 g (88,3%) del compuesto del título como un polvo blanco.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,62 (bs, 1H), 12,23 (bs, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,90 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 1,83 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,73 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 0,73 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

N-5-(5-Bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida [(XXI), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = fenil]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,57 (bs, 1H), 12,21 (bs, 1H), 8,59 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,73-7,57 (m, 4H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida [(XXI), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,63 (bs, 1H), 12,22 (bs, 1H), 8,63 (m, 1H), 7,95 (d, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,64 (m, 1H).

2,2,2-Trifluoro-N-[5-(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-acetamida [(XXI), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3-fluoro-5-metoxifenil]

ESI (+) MS: m/z 418 (MH⁺).

Etapla 2. 2,2,2-Trifluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-acetamida [(XXII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil]

- 5 2,2,2-Trifluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-acetamida, (17,93 g, 46,33 mmoles) en diclorometano seco (300 mL) se trató con clorotrifetilmetano (14,22 g, 50,96 mmoles) y trietilamina (14,2 mL, 102 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos días, la reacción se lavó con una disolución de NH₄Cl, se secó y se evaporó. El producto bruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI (+) MS: m/z 630 (MH⁺).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 10 N-(5-Bencenosulfonil-1-tritil-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida [(XXII), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil, R11 = 1-trifenilmetil]

ESI (+) MS: m/z 612 (MH⁺).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida [(XXII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil]

ESI (+) MS: m/z 648 (MH⁺).

- 15 2,2,2-Trifluoro-N-[5-(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-acetamida [(XXII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluoro-5-metoxifenil, R11 = 1-trifenilmetil]

ESI (+) MS: m/z 660 (MH⁺).

Etapla 3. 5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina [(XVI), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil]

- 20 El producto bruto 2,2,2-trifluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-acetamida, (46,33 mmoles) se trató con metanol (250 mL) y trietilamina (20 mL) y se calentó a reflujo durante 36 horas. Los componentes volátiles se evaporaron parcialmente, se enfriaron y se filtraron. El sólido se lavó con un pequeño volumen de metanol y a continuación con agua. Después de secar a vacío a 70°C y purificación adicional por recristalización en acetato de etilo se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 8,53 (m, 2H), 7,63-7,75 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,26 (m, 15H), 6,35 (m, 1H), 6,03 (bs, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

5-Bencenosulfonil-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina [(XVI), R1 = R2 = R3 = H, R = fenil, R11 = 1-trifenilmetil]

ESI (+) MS: m/z 516 (MH⁺).

- 30 5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina [(XVI), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 8,54 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,54 (d, J1 = 9,2 Hz, J2 = 1,9 Hz, 1H), 7,33-7,17 (m, 15H), 6,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,04 (bs, 2H).

- 35 5-(3-Fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina [(XVI), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluoro-5-metoxifenil, R11 = 1-trifenilmetil]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 8,54 (m, 1H), 7,52 (d, J1 = 9,2 Hz, J1 = 1,9 Hz, 1H), 7,34-7,14 (m, 18H), 6,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,04 (bs, 2H).

Ejemplo 25

- 40 **Preparación de la N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil].**

- 45 A una mezcla de 5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina (100 mg, 0,187 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmoles) y tetrahidrofurano seco (30 mL), a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilo hidrocloreto (66 mg, 0,206 mmoles, preparado como se describe en el ejemplo 20). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a sequedad y se trituró con dietil éter proporcionando el compuesto del título como un polvo amarillo (102 mg, rendimiento de 70%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,32 (bs, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,78 -7,73 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 -7,04 (m, 18H), 6,51 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 5 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-fenil].
- RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,23 (bs, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,69 -7,61 (m, 5H), 7,36 -7,06 (m, 16H), 6,94 (m, 1H), 6,50 (s $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 6H).
- 10 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-nitro-fenil].
- RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,22 (bs, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,70 -7,61 (m, 5H), 7,37 -7,25 (m, 16H), 6,91 (m, 1H), 6,50 (s $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,53 -3,43 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,11 (bt, 3H).
- 15 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-fenil].
- ESI (+) MS: m/z 827 (MH^+).
- N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-nitro-fenil].
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,30 (bs, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,70 -7,62 (m, 5H), 7,46 -7,04 (m, 17H), 6,50 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).
- N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[etil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[etil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-nitro-fenil].
- ESI (+) MS: m/z 813 (MH^+).
- 25 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[etil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[etil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-nitro-fenil].
- RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,24 (bs, 1H), 8,57 (m, 1H), 7,70 -7,62 (m, 5H), 7,38 -7,10 (m, 16H), 6,95 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,48 -2,35 (m, 6H), 1,53-1,33 (m, 6H).
- 30 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 2$ -nitro-4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi-fenil].
- RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,50 (bs, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,43-7,12 (m, 16H), 6,84 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,70 (m, 4H).
- 35 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-etil-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-etil-amino]-2-nitro-fenil].
- ESI (+) MS: m/z 829 (MH^+).
- N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-nitro-fenil].
- 40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,24 (bs, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 5H), 7,38-7,10 (m, 16H), 6,96 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,63 -3,51 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 2,50 -2,40 (m, 6H).
- N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-etil-amino]-2-nitro-benzamida [(XVII), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R} = 3,5$ -difluorofenil, $\text{R}_{11} = 1$ -trifenilmetil, $\text{Ar} = 4$ -[(3-dimetilamino-propil)-etil-amino]-2-nitro-fenil].
- 45 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,24 (bs, 6H), 8,56 (m, 1H), 7,70 -7,62 (m, 5H), 7,38 -7,10 (m, 16H), 6,96 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,68 (m, 1H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-nitro-fenil].

ESI (+) MS: m/z 788 (MH⁺).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil].

ESI (+) MS: m/z 799 (MH⁺).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-dimetilamino-metil-2-nitro-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 11,56 (bs, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,84 -7,62 (m, 6H), 7,38 -7,10 (m, 15H), 6,55 (m, 1H), 3,57 (bs, 2H), 2,21 (bs, 6H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-nitro-fenil].

ESI (+) MS: m/z 814 (MH⁺).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,79 (bs, 1H), 8,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,38-7,16 (m, 15H), 7,02 (m, 2H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Metil éster del ácido N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-tereftalámico [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(metoxycarbonil)-fenil].

ESI (+) MS: m/z 714 (MH⁺).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-nitro-fenil].

ESI (+) MS: m/z 813 (MH⁺).

Ejemplo 26

Preparación de la 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-amino-fenil].

Se agitó a 85°C durante 5 horas una mezcla de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-nitro-benzamida (1,0 g, 1,25 mmoles), ciclohexeno (2 mL), 1,4-dioxano (50 mL) y Pd al 10%/C (0,1 g). A continuación se añadieron más ciclohexeno (3 mL) y Pd al 10% /C (0,2 g) y la mezcla se agitó a 90°C durante 6 horas adicionales. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró sobre celita lavándola cuidadosamente con etanol. El filtrado se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón claro (910 mg, rendimiento de 94%).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,31 (bs, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,76-7,59 (m, 5H), 7,38 -7,18 (m, 15H), 6,61 (bs, 2H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 9,2 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,40 (m, 21H), 2,21 (s, 6H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-amino-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,29 (bs, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,76-7,60 (m, 5H), 7,39 -7,16 (s, 15H), 6,60 (bs, 2H), 6,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,02 -5,95 (m, 2H), 3,42 -3,34 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,13 (bt, J = 6,8 Hz, 3H), .

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-amino-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,28 (bs, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,73 -7,68 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,36 -7,14 (m, 15H), 6,55 (bs, 2H), 6,47 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,34 -3,25 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,98 (bt, J = 6,9 Hz, 3H).

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-amino-fenil].

ESI (+) MS: m/z 797 (MH⁺).

- 5 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-amino-fenil].

ESI (+) MS: m/z 783 (MH⁺).

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi)-2-amino-fenil].

- 10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,54 (bs, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,36 - 7,14 (m, 15H), 6,71 (bs, 2H), 6,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,68 (m, 4H).

- 15 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-amino-fenil].

ESI (+) MS: m/z 799 (MH⁺).

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-amino-fenil].

- 20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,30 (bs, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,37 - 7,16 (m, 15H), 6,59 (bs, 2H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,6 - 3,5 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 6H).

- 25 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-amino-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,30 (bs, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 3H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 15H), 6,59 (bs, 2H), 6,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,21 (bs, 6H), 1,67 (m, 2H).

- 30 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-amino-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,56 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 15H), 6,74 (bs, 2H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 6H).

- 35 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenil].

ESI (+) MS: m/z 769 (MH⁺).

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-dimetilamino-metil-2-amino-fenil].

- 40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,79 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,39 - 7,16 (m, 15H), 6,80 (m, 1H), 6,68 (bs, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,52 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,74 (bs, 2H), 2,47 (bs, 6H).

2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-amino-fenil].

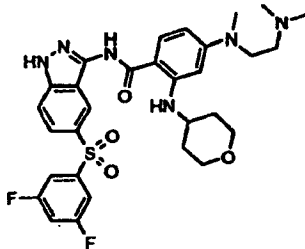
ESI (+) MS: m/z 784 (MH⁺).

- 45 2-Amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-amino-fenil].

ESI (+) MS: m/z 783 (MH⁺).

Ejemplo 27

Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 133



5

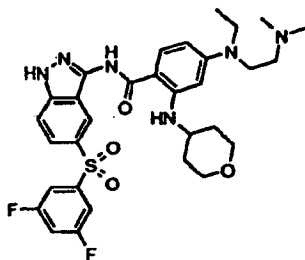
A una disolución de 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzamida (400 mg, 0,52 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadieron tetrahidro-piran-4-ona (0,071 mL, 0,78 mmoles), ácido trifluoroacético (0,108 mL, 1,4 mmoles) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (205 mg, 0,78 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se añadieron ácido trifluoroacético (0,8 mL) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (410 mg) adicionales. Después de agitar durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol/NH₄OH 96:4:0,5 como eluyente, proporcionando 175 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

10

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,25 (bs, 1H), 10,37 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,34 (bd, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,07 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,26 (bs, 6H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

20 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 141

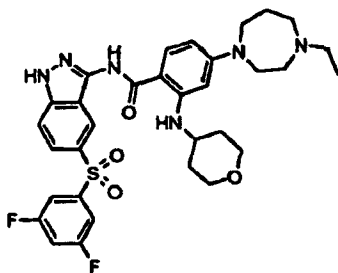


25

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,22 (bs, 1H), 10,33 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,33 (bd, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,02 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,2 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (bs, 6H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,12 (bt, J = 6,8, 3H).

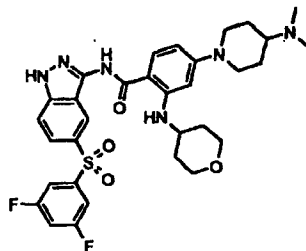
30

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 107



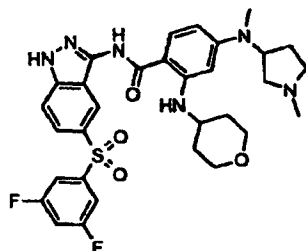
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,35 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,34 (bd, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,62 -3,48 (m, 6H), 2,71 (m, 2H), 2,53 -2,44 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (bs, 3H).

- 5 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil $\text{Ar} = 4$ -(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 145



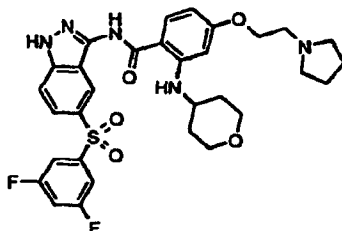
- 10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,24 (bs, 1H), 10,42 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,27 (bd, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,5-1,3 (m, 4H).

- 15 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 149



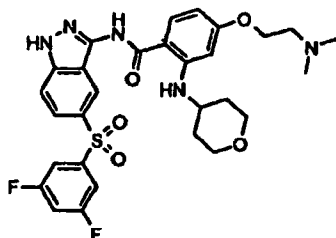
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,25 (bs, 1H), 10,38 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,17 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,9 -2,7 (m, 2H), 2,4-2,1 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,41 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 111



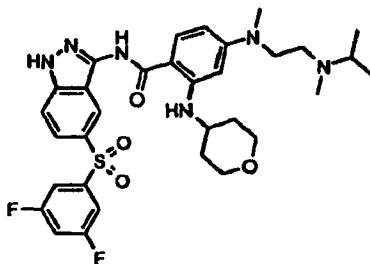
- 25 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,30 (bs, 1H), 10,61 (bs, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,38 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 109



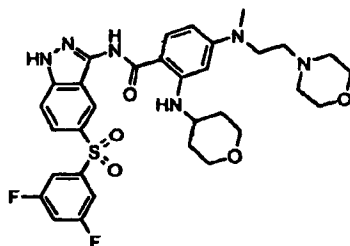
5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,32 (bs, 1H), 10,62 (bs, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, J1 = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 8,9 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,41 (m, 2H).

10 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 135



15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,22 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (bs, 6H).

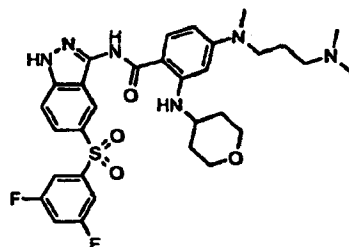
N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 139



20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,24 (bs, 1H), 10,37 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,57-3,46 (m, 21H), 3,01 (s, 3H), 2,50-2,42 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

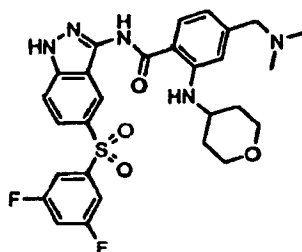
25

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 143



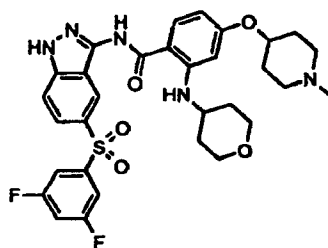
- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,07 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

- 10 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-4-dimetilamino-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 115



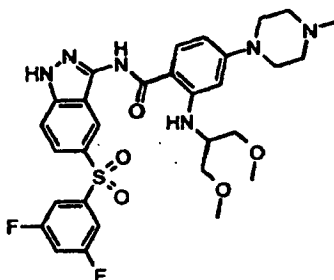
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,33 (bs, 1H), 10,76 (bs, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,59 (bd, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,38 (bs, 2H), 2,18 (bs, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

- 15 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 113



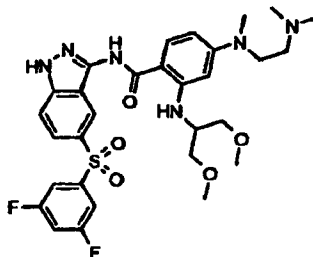
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,31 (bs, 1H), 10,62 (bs, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-fenil], comp. 183



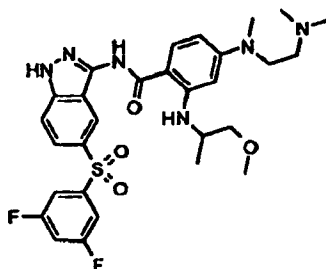
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,25 (bs, 1H), 10,42 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,31 (bd, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,27 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,28 (s, 6H), 2,49 (m, 4H), 2,26 (bs, 3H).

- 5 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-fenil], comp. 185



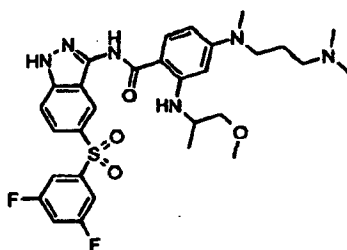
- 10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,33 (bs, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,38 (bd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,06 (dd, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 6H), 3,29 (s, 6H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,26 (bs, 6H),.

- 15 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-fenil], comp. 160



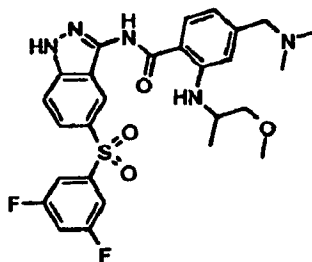
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,24 (bs, 1H), 10,33 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,05 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,27 (bs, 6H), 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

- N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-fenil], comp. 162



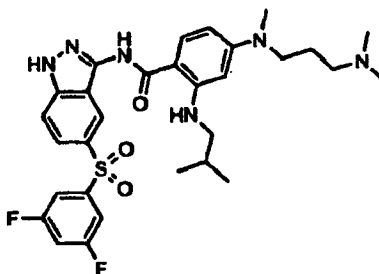
- 25 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,22 (bs, 1H), 10,31 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,06 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,44 -3,32 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (bs, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-dimetilamino-metil-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-fenil], comp. 166



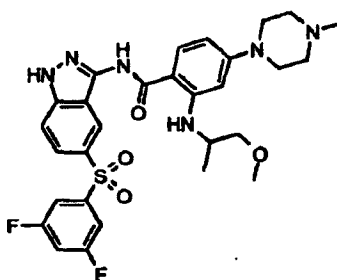
5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,34 (bs, 1H), 10,74 (bs, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,92 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,89 -7,84 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (bd, J = 8,0 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,44 -3,35 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,20 (bs, 6H). 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H),

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-isobutilamino-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-isobutilamino-fenil], comp. 216



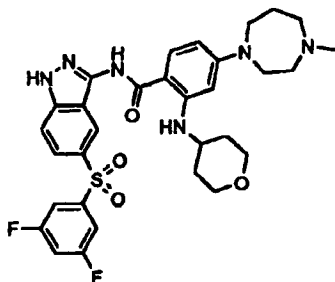
10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,22 (bs, 1H), 10,35 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,39 (bt, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,05 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,01 -2,95 (m, 5H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

15 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R₁ = R₂ = R₃ = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 158



20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,25 (bs, 1H), 10,42 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,26 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 -3,27 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Trifluoroacetato de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-metil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-fenil], comp. 105



- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,28 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,34 (bd, H = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,9, 1H), 7,65 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,0-3,1 (m, 13H), 2,88 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,43 (m, 2H),

Ejemplo 28

- 10 **Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]**

- 15 A una suspensión del trifluoroacetato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (2,16 g, 4,1 mmoles) en diclorometano seco (20 mL) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,69 mL, 8,2 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1-2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a continuación se evaporó a sequedad. El cloruro de acilo en bruto resultante se recogió en tolueno y se evaporó de nuevo, a continuación se disolvió en tetrahidrofurano seco (30 mL) y N,N-diisopropiletilamina (2,8 mL, 16,4 mmoles) y se trató con 5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina (1,5 g, 2,72 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/acetona 1:1 como eluyente, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,4 g, rendimiento de 93%).
- 20

ESI (+) MS: m/z 949 (MH^+).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 25 N-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

ESI (+) MS: m/z 878 (MH^+).

- 30 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,76 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 5H), 7,39-7,13 (m, 15H), 6,58 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (m, 2H).

- 35 N-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

- 40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 10,91 (bs, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 15H), 6,78 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, 1H).

N-[5-(3-Fuoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 931 (MH⁺).

- 5 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-piperidin-1-ilmetil-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 11,34 (bs, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 5H), 7,53 (m, 1H), 7,37-7,16 (m, 15H), 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,55-1,22 (m, 8H).

- 10

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 1,003 (MH⁺).

- 15 N-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil-1-tritil-1H-indazol-3-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 947 (MH⁺).

- 20 N-[5-(3-Fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluoro-5-metoxi-fenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 961 (MH⁺).

- 25 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 10,96 (bs, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 4H), 7,39-7,12 (m, 15H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,69-3,41 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,24 (bs, 3H).

- 30 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 925 (MH⁺).

- 35 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 937 (MH⁺).

- 40 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 937 (MH⁺).

- 45 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-3-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotinamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 3-[(tetraidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-piridin-4-il].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 11,72 (bs, 1H), 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73-7,62 (m, 4H), 7,36-7,17 (m, 15H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,38 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-3-[(2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotinamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 3-[(2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-piridin-4-il].

5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 11,71, 11,61 (2bs, 1H), 8,87, 8,84 (2d, 1H), 8,73, 8,65 (2m, 1H), 8,48, 8,46 (2s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 4H), 7,38-7,13 (m, 15H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,78, 4,56 (2m, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 3,21, 2,93 (2s, 3H), 1,19, 0,98 (2d, 3H), mezcla de rotámeros.

Ejemplo 29

10 **Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].**

15 Una mezcla de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida (2,4 g, 2,53 mmoles), ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (35 mL), metanol (50 mL) y 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/acetona 1:1 como eluyente, proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,43 g, rendimiento de 80%).

ESI (+) MS: m/z 707 (MH^+).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

20 N-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-tritil-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

25 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,45 (bs, 1H), 11,65 (bs, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 7,82-7,65 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (m, 2H).

30 Hidrocloruro de N-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

30 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,31 (bs, 1H), 10,93 (bs, 1H), 10,39 (bs, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,90 (bd, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 6H), 7,77 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,00 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,69 ,

35 Hidrocloruro de N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

ESI (+) MS: m/z 689 (MH^+).

Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-piperidin-1-ilmetil-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,44 (bs, 1H), 11,38 (bs, 1H), 10,52 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,09 (bd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 4,45 (bd, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,5-3,2 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 1,96-1,51 (m, 6H), 1,37 (m, 2H).

45 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,34 (bs, 1H), 10,98 (bs, 1H), 10,21 (bs, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,16 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,2-1,2 (m, 12H).

Hidrocloruro de N-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 705 (MH⁺).

- 5 Hidrocloruro de N-[5-(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluoro-5-metoxi-fenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil]

ESI (+) MS: m/z 719 (MH⁺).

- 10 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil].

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,35 (bs, 1H), 20,98 (bs, 1H), 10,35 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,96 -7,91 (m, 2 H), 7,71-7,62 (m, 4H), 7,19(m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,13 -4,00 (m, 2H), 3,59 -3,48 (m, 2H), 3,34(m, 4H), 3,22 -3,14 (m, 7H), 2,87 (bd, 3H).

- 15 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil].

ESI (+) MS: m/z 683 (MH⁺).

- 20 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfoni)-1H-indazol-3-il]-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]

ESI (+) MS: m/z 695 (MH⁺).

- 25 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]

ESI (+) MS: m/z 695 (MH⁺).

Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotinamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 3-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-piridin-4-il].

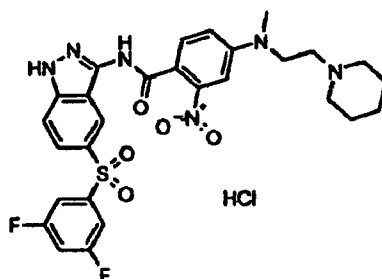
- 30 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,50 (bs, 1H), 11,63 (bs, 1H), 8,94 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4, 1H), 7,96 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 -7,62 (m, 3H), 4,56 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,45 -3,31 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,71 (m, H), 1,54-1,33 (m, 2H),

- 35 Hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-isonicotinamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 3-[(2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-piridin-4-il].

ESI (+) MS: m/z 598 (MH⁺).

Ejemplo 30

- 40 Preparación del hidrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperazin-1-il-etil)-amino]-2-nitro-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[metil-(2-piperazin-1-il-etil)-amino]-2-nitrofenil], comp. 217

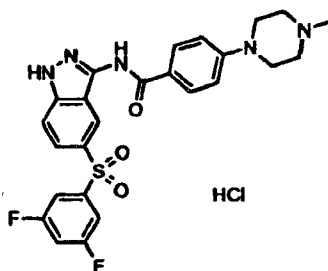


Una disolución de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(metil-(2-piperidin-1-il)-etil)-amino]-2-nitro-benzamida (1,86 g, 2,21 mmoles), en 1,4-dioxano (50 mL) se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (4,42 mL, 17,68 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas y a continuación se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo se puso en suspensión en dietil éter (100 mL), se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en horno a 40°C proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (1,29 g).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,36 (bs, 1H), 11,23 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,91 (dd, $J_1 = 8,9$, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 2,5,1\text{H}$), 7,14 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,89-1,63 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

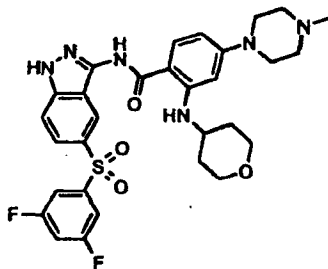
Hydrocloruro de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 3



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,36 (bs, 1H), 10,88 (bs, 1H), 10,41 (bs, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,91 (d, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,83$ Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,85 (bd, $J = 4,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 31

Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = 3,5$ -difluorofenil, $\text{Ar} = 4$ -(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 12

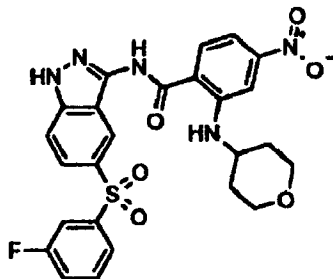


Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida (1,41 g, 2,0 mmoles), trietilamina (5,6 mL) y metanol (30 mL). Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo se trató con metanol (10 mL), se agitó a 45°C durante 30 minutos, se filtró y se secó en un horno proporcionando 1,0 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento de 81%).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,27 (bs, 1H), 10,47 (bs, 1H), 8,48 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J_1 = 8,90$, $J_2 = 1,82$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,14$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (dd, $J_1 = 8,91$ Hz, $J_2 = 0,74$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,28 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,07$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,27,3,34 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

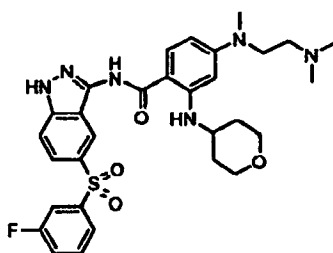
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

N-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 218



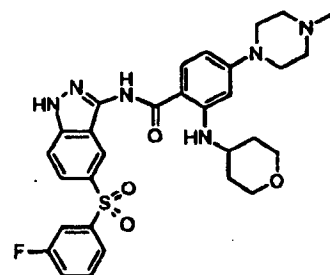
- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,40 (bs, 1H), 12,00 (bs, 1H), 11,21 (bs, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

- 10 4-[2-Dimetilamino-etil]-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 132



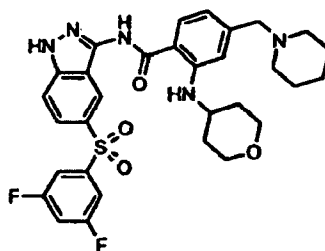
- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,22 (bs, 1H), 10,35 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,06 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

N-[5-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 11



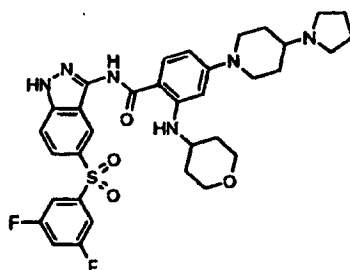
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 6,27 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 119



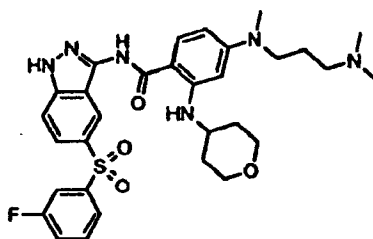
5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,34 (bs, 1H), 10,75 (bs, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (bs, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,62-1,34 (m, 8H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil Ar = 4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 147



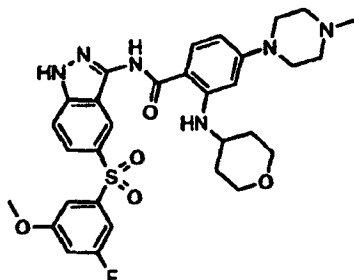
10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,26 (bs, 1H), 10,44 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,28 (bd, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

15 4-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluorofenil, Ar = 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 142



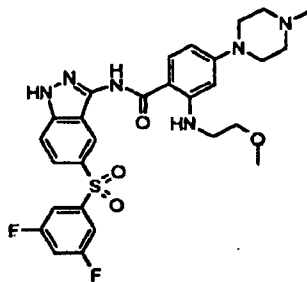
20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,21 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,34 (bd, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 6,07 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

N-[5-(3-Fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3-fluoro-5-metoxi-fenil, Ar = 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 85



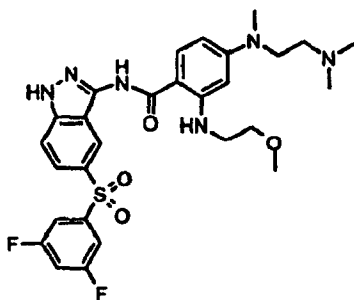
- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,25 (bs, 1H), 10,47 (bs, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,28 (bd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,28 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,29 (bs, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

- 10 N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 150



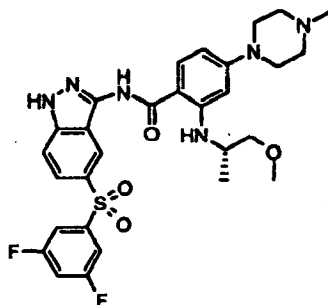
- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,26 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H), 8,50 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,23 (bt, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,67 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,29 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,57 (bt, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,36-3,30 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,29 (bs, 3H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-etilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-[(2-metoxi-etilamino)-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil], comp. 152



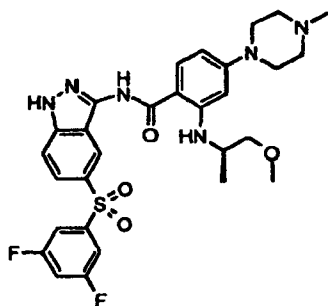
- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 8,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,28 (bt, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,06 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,57 (bt, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,28 (bs, 6H).

N-(5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 167



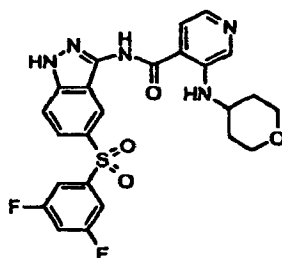
- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,25 (bs, 1H), 10,42 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2=1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,26 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2=2,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 -3,27 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- 10 N-(5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il)-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil], comp. 175



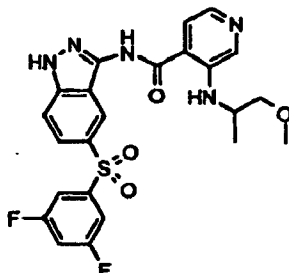
- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,25 (bs, 1H), 10,42 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2=1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,26 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2=2,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 -3,27 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-isonicotinamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-4-il], comp. 202



- 20 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,44 (bs, 1H), 11,17 (bs, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (bd, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il], comp. 204



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,43 (bs, 1H), 11,13 (bs, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (bd, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H),

Ejemplo 32

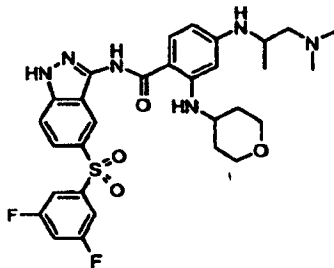
Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-amino-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil].

A una disolución de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida (4,05 g, 4,5 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió ciclohexeno (10 mL) y Pd al 10%/C (405 mg). La mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano 2:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (2,9 g).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 10,85 (bs, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 5H), 7,36-7,17 (m, 15H), 6,66 (dd, J1 = 8,5 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 6,06 (bs, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 1H).

Ejemplo 33

Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil Ar = 4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 127



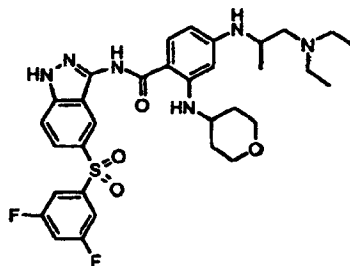
A una disolución de 4-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida (1,56 mg, 1,8 mmoles) en diclorometano (30 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2,78 mL, 36 mmoles), triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (710 mg, 2,7 mmoles) y 1-dimetilamino-propan-2-ona (316 microl, 2,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se añadieron triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (710 mg, 2,7 mmoles) y 1-dimetilamino-propan-2-ona (316 microl, 2,7 mmoles) adicionales. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 6 horas adicionales. Después de evaporación de los componentes volátiles, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/trietilamina 90:10:0,1 proporcionando 845 mg de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida que se disolvió en metanol (5 mL) y trietilamina (2 mL) y se agitó a 50°C durante 6 horas. A continuación la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_4OH al 30% 92:8:0,5 proporcionando 416 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,21 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,9, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,66 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 0,6 Hz, 1H), 7,63 (m,

1H), 5,97-5,89 (m, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

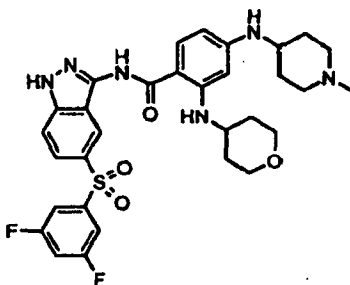
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 5 4-(2-Dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil Ar = 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 129



- 10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,23 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,9, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,67 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 0,6 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 5,97-5,86 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 3H), 2,24 (dd, J1 = 12,8 Hz, J2 = 8,3 Hz, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

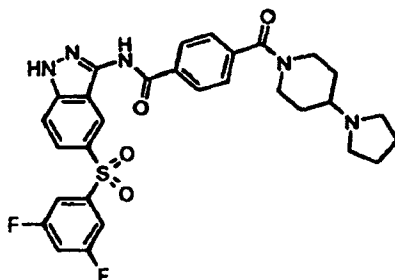
N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil Ar = 4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenil], comp. 123



- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,22 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 8,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,9, J2 = 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,67 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 0,6 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,04 (bd, J = 7,8 Hz, 1H), 5,95 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,42 (m, 4H).

Ejemplo 34

Preparación de la N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-il-carbonil)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil], comp. 219



- 25 **Etapla 1.** Ácido N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-tereftalámico [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-carboxi-fenil].

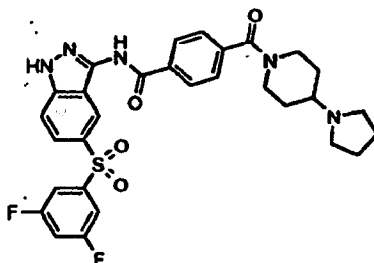
Una mezcla del metil éster del ácido N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-tereftalámico (400 mg, 0,56 mmoles), tetrahidrofurano (8 mL), agua (4 mL) e hidróxido de litio hidratado (35 mg, 1,5 eq.) se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

- 5 **Etapla 2.** N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-benzamida [(XVII)], R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 4-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil].

10 El ácido N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-tereftalámico (0,56 mmoles) en bruto se trató con diclorometano (8 mL), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (140 mg, 1,3 eq), 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 1,3 eq) y 4-pirrolidin-1-il-piperidina (113 mg, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

- 15 **Etapla 3.** N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-benzamida [(I)], R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-[(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil], comp. 219

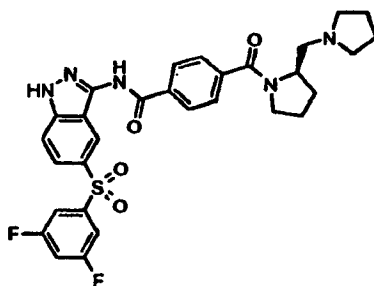


20 La N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-benzamida en bruto se trató con 15 mL de 1,4-dioxano y con ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y a continuación se trató con metanol (15 mL) y se agitó durante 3 horas adicionales. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de amonio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 7N en metanol 100:7:1 proporcionando 185 mg del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,39 (bs, 1H), 11,19 (bs, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,92 (dd, J1=8,9 Hz, J2=1,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

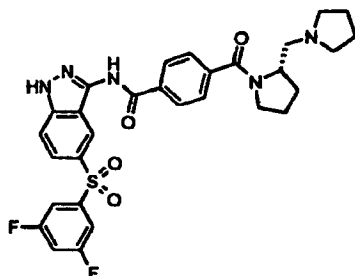
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida [(I)], R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil], comp. 220



30 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,41 (bs, 1H), 11,21 (bs, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,93 (dd, J1 = 8,9 Hz, J2 = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,7-2,5 (m, 6H), 2,1-1,4 (m, 8H).

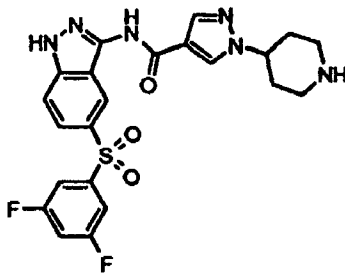
N-[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 4-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil], comp. 221



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,41 (bs, 1H), 11,21 (bs, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,93 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,7-2,5 (m, 6H), 2,1-1,4 (m, 8H).

Ejemplo 35

Preparación de la [5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-amida del ácido 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico [(I), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, Ar = 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il], comp. 222



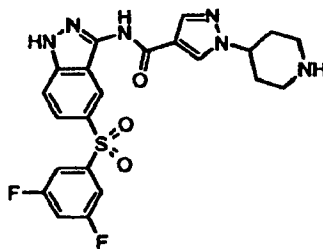
Etapas 1. *tert*-Butil éster del ácido 4-(4-carboxi-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

A una disolución del etil éster del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (701 mg, 5 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (15 mL) a 0-5°C, en atmósfera de argón, se le añadió hidruro de sodio al 60% (480 mg, 1,2 eq). Después de agitar durante 1 hora, se añadió una disolución del *tert*-butil éster del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (1,53 g, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida seca (4 mL). La mezcla se calentó a 100°C, se agitó durante 6 horas y a continuación se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica (fase orgánica A). La fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa al 5% de bisulfato de potasio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando, después de separación, la fase orgánica B. La fase orgánica A se evaporó a sequedad. El residuo se trató con 20 mL de metanol, 5 mL de agua y 1,12 g de hidróxido de sodio (20 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se trató con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa al 5% de bisulfato de potasio proporcionando la fase orgánica C. Las fases orgánicas B y C combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con dietil éter y se secó a vacío proporcionando 590 mg del compuesto del título.

Etapas 2. *tert*-Butil éster del ácido 4-{[5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilcarbamoyl]-pirazol-1-il}-piperidin-1-carboxílico [(XVII), R1 = R2 = R3 = H, R = 3,5-difluorofenil, R11 = 1-trifenilmetil, Ar = 1-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]

A una disolución agitada del *tert*-butil éster del ácido 4-(4-carboxi-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,677 mmoles) en diclorometano seco (6 mL), a 0°C en atmósfera de argón, se le añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida y 62 μL de cloruro de oxalilo (1,05 eq). Después de 15 minutos, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida a temperatura ambiente. El cloruro de acilo en bruto así obtenido se disolvió en atmósfera de argón en tetrahidrofurano seco (5 mL), se enfrió a 0°C y se trató con una disolución de 5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina (300 mg, 0,85 eq) y trietilamina (0,28 mL, 3 eq) en tetrahidrofurano seco (7 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapla 3. [5-(3,5-Difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-amida del ácido 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico [(I), R1 = R2 = R3 = H, R= 3,5-difluorofenil, Ar = 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il], comp. 222



5 El *tert*-butil éster del ácido 4-{4-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoyl]-pirazol-1-il}-piperidin-1-carboxílico en bruto se disolvió en 15 mL de 1,4-dioxano y se añadieron 3 mL de ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió metanol y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de amonio al 10% en agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se agitó durante la noche con dietil éter/metanol 95:5, se filtró, se lavó con dietil éter/metanol 9:1, a continuación con dietil éter y se secó en horno a 60°C proporcionando 170 mg del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 13,33 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 8,70 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (dd, J1 = 8,96 Hz, J2 = 1,9 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H).

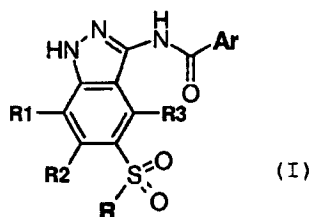
15

Listado de secuencias

	<110>	Nerviano Medical Sciences s.r.l.	
	<120>	Derivados de indazol sustituido activos como inhibidores de la cinasa.	
	<130>	NMS-017	
5	<150>	EP06126701	
	<151>	2006-12-20	
	<160>	4	
	<170>	PatentIn version 3.3	
10	<210>	1	
	<211>	33	
	<212>	DNA	
	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	cebador directo	
15	<400>	1	
		ctcggatcca gaaagagaaa taacagcagg ctg	33
	<210>	2	
	<211>	36	
	<212>	DNA	
20	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	cebador inverso	
	<400>	2	
		ctcggatcct cagcaggtcg aagactgggg cagcgg	36
25	<210>	3	
	<211>	76	
	<212>	DNA	
	<213>	Artificial	
	<220>		
30	<223>	cebador directo	
	<400>	3	
		ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgttccagg ggccccgccg	60
		gaagcaccag gagctg	76
	<210>	4	
	<211>	57	
35	<212>	DNA	
	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	cebador inverso	
	<400>	4	
40		ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcagggccca ggctggttca tgctatt	57

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en el que:

5 Ar es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo, en los que:

10 R4 es hidrógeno, alqueno, alquino, NR5R6, OR7, SR7, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo;

15 R5 y R6 son independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, R8R9N-alquilo C2-C6, R8O-alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, o R5 y R6, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R7 es hidrógeno, alqueno, alquino, COR4, SOR10, SO2R10, R8R9N-alquilo C2-C6, R8O-alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, donde R4 es como se ha definido anteriormente;

20 R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, COR4, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, o R8 y R9, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, donde R4 es como se ha definido anteriormente;

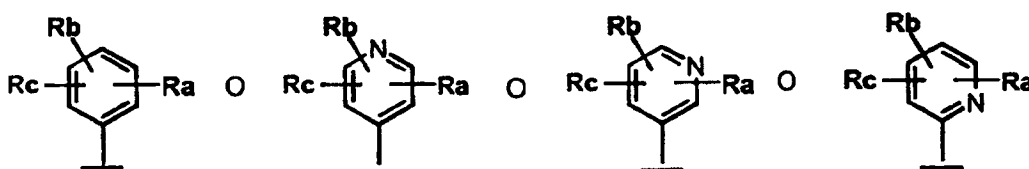
25 R10 es hidrógeno, alqueno, alquino, NR5R6, OR7, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, donde R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido anteriormente;

R es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo;

R1, R2 y R3 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, NR5R6 u OR7, donde R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente;

30 y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

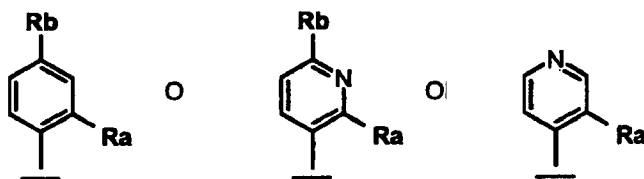
2.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo de fórmula:



35 en la que Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N-alquilo C1-C6, R8O-alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se han definido anteriormente, y

R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

3.- Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar es un grupo de fórmula:



en la que Ra es hidrógeno, halógeno, nitro, NHCOR⁴ o NR⁵R⁶ y Rb es hidrógeno, nitro, NR⁵R⁶, OR⁷ o R⁸R⁹N- alquilo C₁-C₆ donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente, y

5 R es un fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

4.- Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable que se elige entre el grupo que consiste en:

N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

10 2-amino-N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-(5-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

[2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

15 [2-5-(3-fluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

[2-5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;

20 [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico;

[2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

[2-5-(3-fluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

25 [2-5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;

[2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[2-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

30 [2-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[5(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

35 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]-diazepan-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;

- N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-metil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 5 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 10 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 15 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 20 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 25 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 30 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 35 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 40 N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;
 45 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilaminoetil-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzamida;

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

5 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

10 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;

15 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

20 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-1-metoximetil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-isonicotinamida;

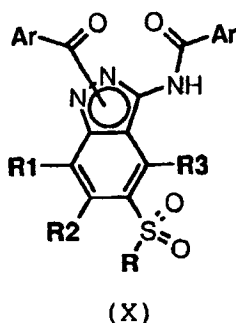
N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida;

N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida;

25 N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-isobutilamino-benzamida;

5.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el procedimiento comprende:

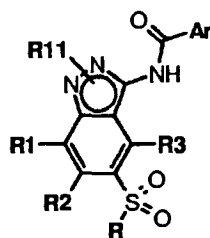
g) hidrolizar un compuesto de fórmula (X):



30

en la que Ar, R1, R2 y R3 son como se han definido en la reivindicación 1, o

m) desproteger el compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

en la que R1, R2, R3, R y Ar son como se han definido anteriormente, y R11 es bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo;

- 5 separar opcionalmente el compuesto resultante en los isómeros individuales; convertir el compuesto de fórmula (I) resultante en un compuesto de fórmula (I) diferente y/o en una de sus sales farmacéuticamente aceptable, si se desea.

6.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en otro compuesto de fórmula (XVII) se realiza mediante una o más de las siguientes reacciones:

- 1) reducir un compuesto de fórmula (XVII) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es NH₂;
- 2) acilar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, por reacción con un agente acilante de fórmula (XXIII)



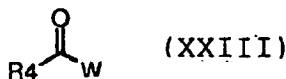
(XXIII)

en la que R4 es como se ha definido en la reivindicación 1 y W es hidroxilo, halógeno o un grupo saliente adecuado, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es un residuo NHCOR4 donde R4 es como se ha definido anteriormente;

- 3) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuado en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente es un grupo NR5R6 en el que uno de R5 o R6 es hidrógeno y el otro es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, R8R9N-alquilo C₂-C₆, R8O-alquilo C₂-C₆, donde R8 y R9 son como se han definido en la reivindicación 1;
- 4) hidrolizar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4, donde R4 es OR7 y R7 es metilo o etilo, para obtener un compuesto de fórmula (XVII) en el que dicho sustituyente COR4 representa COOH;
- 5) amidar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es COR4 donde R4 es OR7 y R7 es hidrógeno, con una amina de fórmula NHR5R6, donde R5 y R6 son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVII), en el que dicho sustituyente es CONR5R6, donde R5 y R6 son como se han definido anteriormente.

7.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) se realiza mediante una o más de las siguientes reacciones:

- 6) reducir un compuesto de fórmula (I) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que dicho sustituyente es NH₂;
- 7) acilar un compuesto de fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, por reacción con un exceso de un compuesto de fórmula (XXIII)



(XXIII)

en el que R4 es como se ha definido en la reivindicación 1 y W es hidroxilo, halógeno o un grupo saliente adecuado, seguido por la desprotección selectiva del grupo acilo sobre el anillo pirazol para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que dicho sustituyente es un residuo NHCOR4 donde R4 es como se ha definido anteriormente;

- 5 8) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuado en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que dicho sustituyente es un grupo NR5R6 donde R5 o R6 son como se han definido en la conversión 3).

- 10 8.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 9.- Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, o una de sus composiciones farmacéuticas como se ha definido en la reivindicación 8, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en una terapia anticancerígena.

- 10.- Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, para usarlo como un medicamento.

- 11.- Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, para usarlo en un método para tratar el cáncer.

20

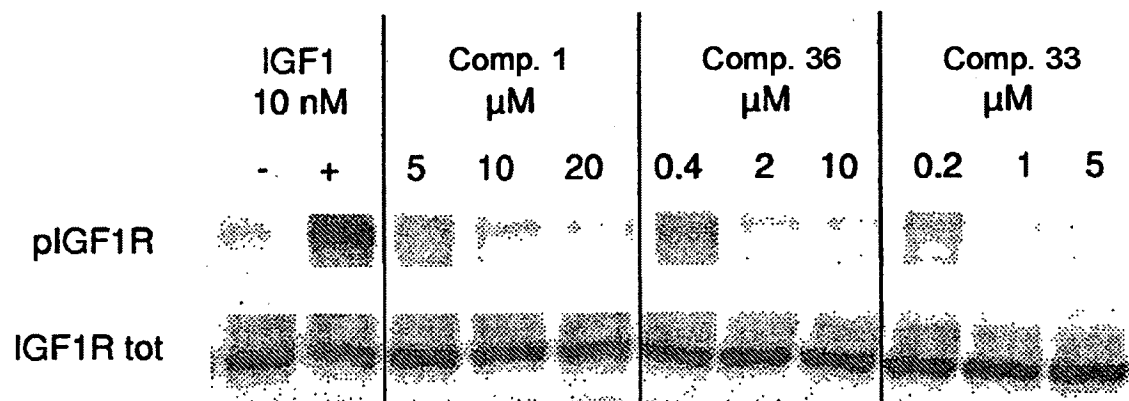


FIGURA 1