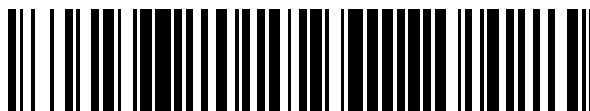


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 517**

51 Int. Cl.:

C07D 213/50 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 09849272 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2475649**

54 Título: **Derivado de indenona y composición farmacéutica que comprende el mismo**

30 Prioridad:

11.09.2009 KR 20090085954

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

12.11.2014

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY (100.0%)
100, Jang-dong
Yuseong-gu, Daejeon 305-343, KR**

72 Inventor/es:

**HEO, JUNG NYOUNG;
BAE, MYUNG-AE;
KIM, NACK JEONG;
CHANG, SUNG YOUN;
KANG, NAMSOOK;
YOO, SUNG EUN y
HWANG, EUN SOOK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 521 517 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

Derivado de indenona y composición farmacéutica que comprende el mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado de indenona y una composición farmacéutica que comprende el mismo que se usa para prevenir o tratar enfermedades óseas tales como la osteoporosis.

10 Antecedentes de la invención

La osteoporosis es causada por la masa ósea reducida, que conduce al debilitamiento de la resistencia ósea y un aumento del riesgo de sufrir una fractura ósea. La masa ósea es controlada por los procesos de resorción ósea y formación ósea continuos. La masa ósea pico se logra alrededor de los 25 años de edad en gente sana y disminuye lentamente con el avance de la edad. Las mujeres generalmente tienen una menor masa ósea que los hombres, y la pérdida ósea llega a ser cada vez más pronunciada después de la menopausia. Se presume que diez millones de personas padecen osteoporosis en los Estados Unidos y aproximadamente treinta y cuatro millones de personas en el mundo tienen el problema de baja masa ósea y están bajo el riesgo de osteoporosis. Estudios clínicos mostraron que el índice de mortalidad dentro de dos años de la aparición de los síntomas de osteoporosis es de manera actual aproximadamente 12 % y muchos pacientes con osteoporosis (aproximadamente 30 %) se enfrentan a quedarse en casa debido a la fractura ósea. Recientemente, el número de pacientes con osteoporosis se ha aumentado debido al envejecimiento de la población global y por consiguiente, ha existido la necesidad por desarrollar un medicamento eficaz para prevenir y tratar la osteoporosis.

El hueso es un tejido vivo que está compuesto de varios tipos diferentes de células. En individuos sanos, la cantidad de hueso retirado o resorbido por las células osteocásticas se compensa por el nuevo hueso creado por las células osteoblásticas. La formación ósea total y la resorción ósea ocurren al grado de aproximadamente 14 % de huesos durante un año para mantener una masa ósea estable, pero para individuos que padecen una enfermedad de resorción ósea, tal balance no se puede lograr. En mujeres, alrededor del 5 % al año la pérdida ósea de la espina ocurre después de la menopausia. Tal síntoma se ha atribuido a la deficiencia de estrógeno asociado con la menopausia. Sin embargo, permanece sin resolver la pregunta de qué mecanismo participa entre la pérdida de estrógeno y el aumento de la resorción ósea.

Con el fin de reducir el riesgo de la fractura ósea, actualmente, se usan varios métodos para mantener o aumentar la masa ósea, mediante la reducción de la velocidad de la resorción ósea, el aumento de la velocidad de la formación ósea, o una combinación de los mismos. Como agentes terapéuticos para bloquear la resorción ósea, se han investigado los antagonistas $\alpha_v\beta_3$ de integrina, inhibidores K de catepsina e inhibidores contra el sistema OPG/PANKL/RANK. Además, como agentes terapéuticos para aumentar la formación ósea, se ha informado sobre las hormonas paratiroides y su estructura de derivados. Los agentes terapéuticos de ejemplo incluyen nuevos productos hormonales paratiroides, antagonistas de receptor de detección de calcio que regulan la secreción de la paratiroide, moduladores de receptor de andrógeno selectivos (SARM), secretagogos de hormona de crecimiento, elementos de crecimiento similares a la insulina, inhibidores de proteosoma y estatinas.

Actualmente, los métodos para tratar la pérdida ósea generalmente implican la administración de compuestos tales como estrógeno, bisfosfonatos, calcitonina y raloxifeno. Estos compuestos, sin embargo, son generalmente usados para tratamientos a largo plazo e inducen efectos secundarios no deseables. Además, tales tratamientos se dirigen normalmente a la actividad de osteoclastos maduros, antes que a reducir su formación. Por ejemplo, el estrógeno induce la apoptosis de osteoclastos, mientras que la calcitonina causa que los osteoclastos se encojan y se separen de la superficie ósea (Hughes y colaboradores, *Nat. Med.* 2:1132-1136, 1996; Jilka y colaboradores, *Exp. Hematol.* 23:500-506, 1995). De manera similar, los bisfosfonatos reducen la actividad osteoclástica, cambian su morfología y aumentan la apoptosis de los osteoclastos (Parfitt y colaboradores, *J. Bone Miner Res.* 11:150-159, 1996; Suzuki y colaboradores, *Endocrinology* 137: 4685-4690, 1996).

Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para tratar la osteoporosis incluyen bisfosfonatos, fármacos hormonales, vitamina D y sus análogos, calcitonina y calcio. Los bisfosfonatos representativos incluyen alendronato (Merck Co., Ltd.), risedronato (Hofmann-La Roche Ltd.), zoledronato (Novartis AG; patente EP N° 275,821), ibandronato (Hoffman-La Roche Ltd.; patente de EE.UU. N° 4.942.157) y minodronato (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.; patente EP N° 354,806). Sin embargo, los bisfosfonatos, sufren los problemas de bajas velocidades de absorción a través del tracto gastrointestinal (10 % o menos) y la tendencia a causar esofagitis cuando los pacientes no siguen la guía de administración complicada. En particular, se ha publicado que el alendronato causa algunos efectos secundarios, por ejemplo, trastornos gastrointestinales y osteonecrosis de la mandíbula, aparte del hecho de la administración a largo plazo de osteonecrosis de bisfosfonatos. Por consiguiente, se requieren agentes terapéuticos novedosos para la osteoporosis.

Los fármacos hormonales de ejemplo incluyen raloxifeno (Eli Lilly Co.), droloxifeno (Pfizer Inc.; Patente EP N° 54168), lasopoxifeno (Pfizer Inc.; WO 97/16434), FC-1271 (homosmedical Co. and Orion Corp.; WO 96/07402),

TES-424 (Ligand Co. y Weyers Co.; patente de EE.UU. N° 5.948.755) y SERM, que están en la etapa de estudios clínicos. Sin embargo, estos fármacos llevan el riesgo de causar cáncer de mama o uterino, y por consiguiente, no son adecuados para el uso como un agente terapéutico para la osteoporosis que requiere una administración a largo plazo.

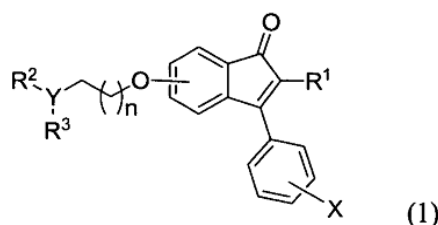
El documento US 2003/166643 A1 desvela indenonas sustituidas que son útiles como fármacos estrogénicos.

Además, la vitamina D y sus análogos son costosos y su eficacia terapéutica para la osteoporosis no está claramente establecida; la calcitonina es relativamente costosa y requiere un procedimiento de administración complicado; y el calcio es eficaz solamente para la prevención de la osteoporosis, que no tiene efecto terapéutico.

Sumario de la invención

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de indenona novedoso y una composición farmacéutica que comprenda el mismo para prevenir o tratar eficazmente la enfermedad ósea tal como osteoporosis.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de indenona de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que,

n es 0, 1 o 2;

X es uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalcoxi C₃₋₈;

R¹ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CF₃, -CN, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R⁴, -S(O₂)R⁴, -S(O₂)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ y -NR⁴C(O)R⁵, R⁴ y R⁵ que son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y es CH, N, N⁺ (-alquilo C₁₋₆) o N⁺ (-O⁻); y

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o están condensados junto con Y para formar cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

en la que el arilo C₆₋₁₀ de R² y R³, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros son cada uno independientemente y están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CF₃, -CN, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R⁴, -S(O₂)R⁴, -S(O₂)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ y -NR⁴C(O)R⁵, R⁴ y R⁵ que son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀.

El derivado de indenona de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz en aumentar la actividad de células osteoblásticas e inhibir la resorción ósea por las células osteoclasticas, de modo que la composición farmacéutica de la invención es útil para prevenir o tratar enfermedades óseas tales como la osteoporosis.

Breve descripción de los dibujos

Lo anteriormente expuesto, y otros objetivos y características de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman en combinación con los dibujos adjuntos, que muestran respectivamente:

FIG. 1: Resultados de la tinción TRAP que muestran los efectos inhibidores de los derivados de indenona de la invención en la actividad de las células osteoclasticas;

FIG. 2: Imágenes micro-CT que muestran los efectos de los derivados de indenona en la osteogénesis *in vivo*;
 FIG. 3A: Densidades óseas de ratones DDY medidas usando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución ($^{**}P < 0,01$ frente al Control (vehículo), $^{###}P < 0,01$ frente a la Referencia (operación simulada), $n = 5$); y
 FIG 3B: Densidades óseas de ratas SD medidas usando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución ($^{*}P < 0,05$ frente al Control (vehículo), $^{###}P < 0,01$ frente a la referencia (operación simulada).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un derivado de indenona de fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (1) se puede preparar usando cualquiera de los métodos convencionales, y puede ser una sal de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, sulfato de hidrógeno sódico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido carbónico; una sal de un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gesticóico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico y ácido acetilsalicílico (aspirina); una sal de un aminoácido tal como glicina, alanina, vanilina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina y prolina; una sal de un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico; una sal de metal formada por una reacción con un metal alcalino tal como sodio y potasio; o una sal de amonio.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, comprende un grupo aromático tal como fenilo y fenilo sustituido así como un grupo aromático bicíclico tal como naftilo y fenantrenilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[3.2.1]octanilo y norbornanilo.

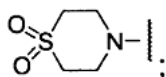
El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihidro-furanilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, dioxolanilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo y piperazinilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo-[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-benzo-oxazolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisooxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo.

El grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-CF_3$, $-CN$, amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalcoxi C_{3-6} , arilo C_{6-20} , arilo C_{6-20} , $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^4$, $-S(O_2)R^4$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$ y $-NR^4C(O)R^5$, en los que R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .

En el compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, R^1 es preferentemente arilo C_6 que está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C_{1-6} , o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C_{1-6} . Más preferentemente, R^1 es fenilo que está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi.

Además, R^2 y R^3 están preferentemente condensados junto con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con $-S(O_2)R^4$, siendo R^4 alquilo C_{1-6} . Más preferentemente, R^2 y R^3 están condensados junto con Y para formar morfolinilo;

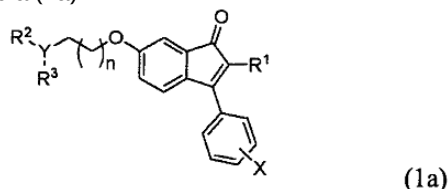


o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con $-S(O_2)CH_3$.

Además, X es uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente entre hidrógeno y halógeno. Más preferentemente, X es hidrógeno, 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

Además, n es preferentemente 1 o 2, e Y es preferentemente CH o N.

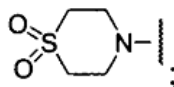
De acuerdo con un ejemplo del compuesto de acuerdo con la presente invención, el derivado de indenona está preferentemente en la forma de fórmula (1a):



en la que, n, X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

En el compuesto de fórmula (1a) de acuerdo con la presente invención, R^1 es preferentemente arilo C_6 , que está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C_{1-6} , o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C_{1-6} . Más preferentemente, R^1 es fenilo que está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi.

Además, R^2 y R^3 están preferentemente condensados junto con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con $-S(O_2)R^4$, siendo R^4 alquilo C_{1-6} . Más preferentemente, R^2 y R^3 están condensados junto con Y para formar morfolinilo;



o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con $-S(O_2)CH_3$.

Además, X es preferentemente uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno. Más preferentemente, X es hidrógeno, 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

Son compuestos de ejemplo de acuerdo con la presente invención los derivados de indenona enumerados a continuación y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos:

- 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 2) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 3) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 4) 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzamida;
- 5) 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrilo;
- 6) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 7) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 8) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona;
- 9) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 10) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 11) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 12) 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrila;
- 13) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 14) N-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-fenil)acetamida;
- 15) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 17) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 18) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 19) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 20) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-aminofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 21) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 22) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 23) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 24) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

- 25) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 26) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluoro-fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 27) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 28) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 5 29) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 30) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 31) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 32) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 33) 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis (4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 10 34) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 35) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 36) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 37) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 38) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 15 39) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 40) yoduro de 4-metil-4-(2-([2-(1-metilpiridin-1-ilo-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-ilo;
- 41) yoduro de 1-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il}piridin-1-ilo;
- 42) 4-oxido-4-(2-([1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-ilo;
- 43) 4-oxido-4-(2-([2-(1-oxidopiridin-1-ilo-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-ilo;
- 20 44) 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 46) 6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 47) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona;
- 48) 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 25 49) 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 50) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
- 51) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
- 52) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 53) 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
- 30 54) 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 55) 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 56) 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 57) 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 58) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 59) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 60) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 61) 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 62) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 63) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 40 64) 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 65) 6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 66) 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 67) 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 68) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 45 69) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 70) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 71) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 72) 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 50 74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 75) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentiloxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 76) 6-(2-ciclohexiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 77) 6-(2-ciclopentiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 78) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
- 55 79) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-((tetrahidro-furan-2-il)metoxi)-1*H*-inden-1-ona;
- 80) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 81) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 83) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1*H*-inden- 1-ona;
- 60 84) 2-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 85) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 86) 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 87) 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 88) 2-(1*H*-indol-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 65 89) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 90) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-inden-1-ona;

- 91) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 92) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 93) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 94) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 5 95) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 96) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 98) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 99) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 10 100) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 101) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 103) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 104) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 15 105) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 106) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 107) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 108) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 109) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 20 110) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 111) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 112) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 25 115) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 116) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 117) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 118) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 119) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 30 120) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 121) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 123) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 124) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 35 125) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 126) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 127) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 128) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 129) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 40 130) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 131) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 132) 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 133) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 134) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 45 135) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2- 7-tolil-1*H*-inden-1-ona y
- 136) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona.

Además, son compuestos de ejemplo representativos de acuerdo con la presente invención los derivados de indenona que se enumeran a continuación y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos:

- 50 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 55 82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona; y
- 60 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona.

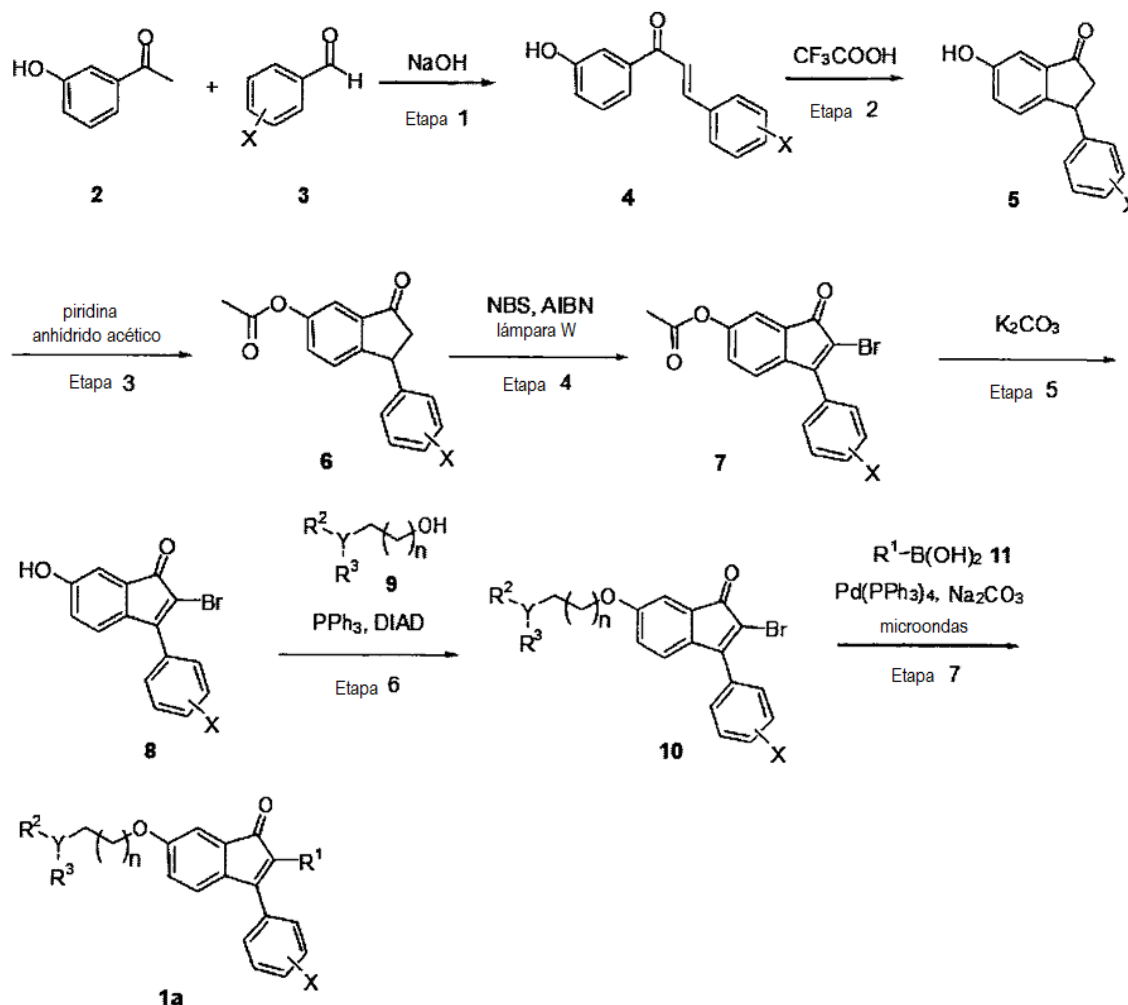
La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad ósea que comprende el compuesto o la sal de acuerdo con la presente invención como un principio activo.

La composición de la presente invención puede ser útil para prevenir o tratar la osteoporosis, trastornos de crecimiento óseo, fracturas óseas, enfermedad periodontal, enfermedad de Paget, carcinoma metastático o artritis reumatoide.

- 5 De aquí en adelante, se describen detalladamente los métodos para preparar los derivados de indenona de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1a se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



en el que, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

Etapa 1: la 1-(3-hidroxifenil)etanon de fórmula 2 se disuelve en solución de NaOH y etanol, y luego el benzaldehído de fórmula 3 (1 a 2 eq) se adiciona a la misma. La mezcla resultante se mantuvo a 10 °C o menos durante 30 min a 1 h y luego se agitó durante 22 a 36 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de carbonilo α,β insaturado de fórmula 4.

Etapa 2: El compuesto de carbonilo α,β insaturado preparado en la Etapa 1 se deja calentar a reflujo durante 1 a 5 días con agitación usando 10 a 30 eq de ácido trifluoroacético como un disolvente, para obtener el compuesto de indenona de fórmula 5.

Etapa 3: El compuesto de indenona preparado en la Etapa 2 se disuelve en CH₂Cl₂, se adicionan piridina (3 a 5 eq) y anhídrido acético (3 a 5 eq) gota a gota al mismo en un baño de hielo. La mezcla resultante se agita durante 1 a 8 h, para obtener el compuesto de fórmula 6 que se protege con el grupo acetilo.

Etapa 4: El compuesto de indanona de fórmula 6 preparado en la Etapa 3, NBS (2 a 3 eq) y AIBN (1 a 0,2 eq) se disuelven en CCl_4 . Luego, la mezcla se deja calentar a reflujo durante 30 min a 1 h con agitación y luego se irradia adicionalmente por una lámpara de tungsteno (375W) durante 1 a 2 h con agitación, para obtener la 2-bromo-1*H*-indanona de fórmula 7. De otra manera, la mezcla se puede dejar calentar a reflujo durante 2 a 9 h con agitación mientras que es irradiada por una lámpara de tungsteno (375W), para obtener la 2-bromo-1*H*-indanona de fórmula 7.

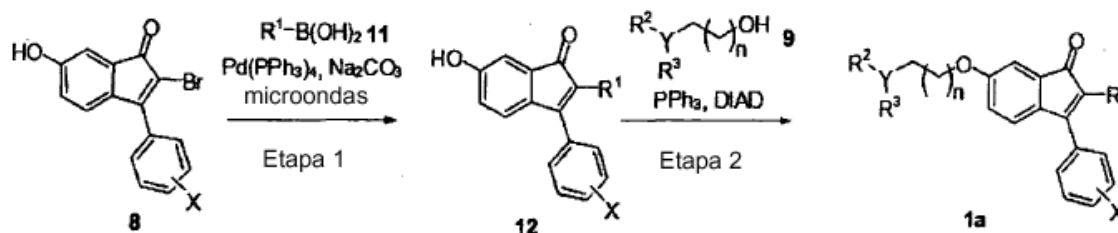
Etapa 5: 1 a 1,2 eq de la 2-bromo-1*H*-indanona preparada en la Etapa 4 se disuelve en MeOH y luego se adiciona K_2CO_3 (1 a 2 eq) a la misma. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 a 7 h, para obtener la 2-bromo-6-hidroxi-1*H*-indanona de fórmula 8 de la que se retira el grupo acetilo.

Etapa 6: La 2-bromo-6-hidroxi-1*H*-indanona preparada en la Etapa 5, se disuelven PPh_3 (1 a 2 eq) y el compuesto de fórmula 9 (1 a 2 eq) en THF. La mezcla se enfría a 0 °C y se agita durante 5 a 10 min, se adiciona azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1 a 2 eq) a la misma, seguido por agitación a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se deja aumentar a temperatura ambiente y luego se agita durante 2 h a 7 días, para obtener el éter de fórmula 10.

Etapa 7: La 2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona preparada en la Etapa 6, el ácido borónico de fórmula 11 (1 a 1,5 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 a 6 % en mol) y Na_2CO_3 (2 a 3 eq) se disuelven en dioxano/ H_2O (4:1), seguido por agitación durante 10 min. La mezcla resultante se coloca en un reactor de microondas y se irradia a 150 °C durante 10 a 20 min, para obtener el compuesto de fórmula 1a.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1a se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 2:

Esquema de Reacción 2



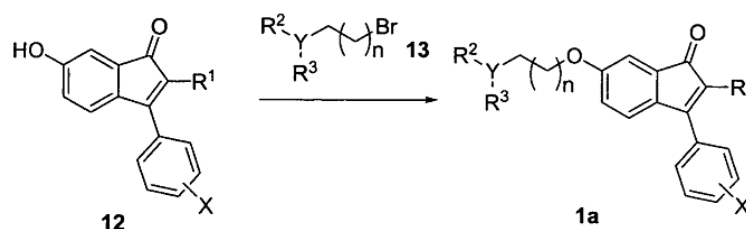
en el que, n, X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

Etapa 1: La 2-bromo-6-hidroxi-1*H*-indanona de fórmula 8 preparada en la Etapa 5 del Esquema de Reacción 1, se somete a la reacción de acoplamiento Suzuki de la misma manera como en la Etapa 7 del Esquema de Reacción 1, para obtener la 6-hidroxi-1*H*-indanona sustituida con R^1 de fórmula 12.

Etapa 2: La 6-hidroxi-1*H*-indanona sustituida con R^1 de fórmula 12 preparada en la Etapa 1, se somete a la reacción Mitsunobu de la misma manera como en la Etapa 6 del Esquema de Reacción 1, para obtener el compuesto de fórmula 1a.

De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1a se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3

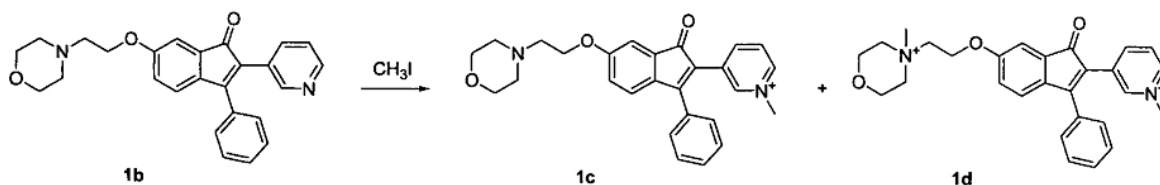


en el que, n, X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

La 6-(2-hidroxi-1*H*-indenona sustituida con R¹ de fórmula 12 preparada en la Etapa 1 del Esquema de reacción 2, se disuelve en acetonitrilo y luego se adicionan K₂CO₃ (1 a 1,5 eq) y el compuesto de fórmula 13 (1,5 a 2 eq) a la misma. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 1 a 3 días con agitación, para obtener el compuesto de fórmula 1a.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, los compuestos de la invención de las fórmulas 1c y 1d se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción 4:

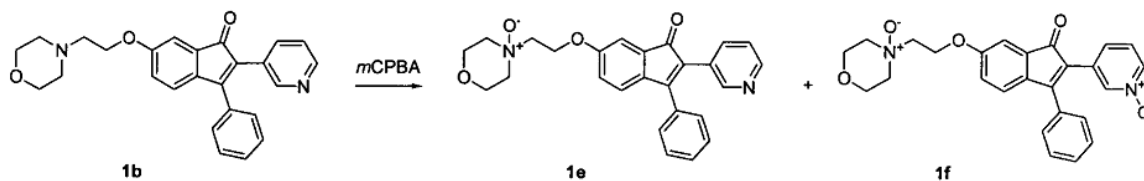
Esquema de reacción 4



6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona de fórmula 1b preparada en el Esquema de reacción 1, se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se adiciona CH₃I (5 a 10 eq) a la misma a temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 30 min a 1 h con agitación, para obtener los compuestos de las fórmulas 1c y 1d.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, los compuestos de la invención de las fórmulas 1e y 1f se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción 5:

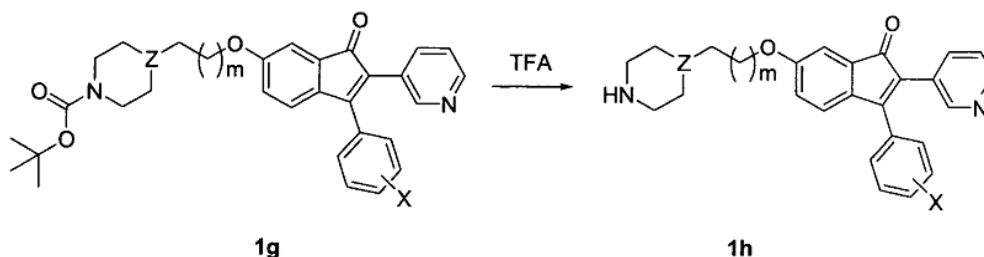
Esquema de reacción 5



6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona de fórmula 1b preparada en el Esquema de reacción 1, se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se adiciona mCPBA (1 a 1,5 eq) a la misma a 10 °C. La mezcla resultante se deja reaccionar durante 2 a 3 h a temperatura ambiente, para obtener los compuestos de las fórmulas 1e y 1f.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1h se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 6:

Esquema de reacción 6

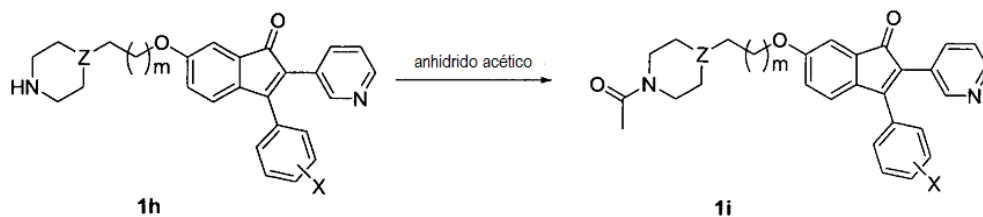


en el que, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

El compuesto de fórmula 1g preparado en el Esquema de reacción 1 se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se adiciona ácido trifluoroacético (20 a 40 eq) al mismo. La mezcla resultante se agita durante 30 min a 2 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula 1h.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1i se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 7:

Esquema de reacción

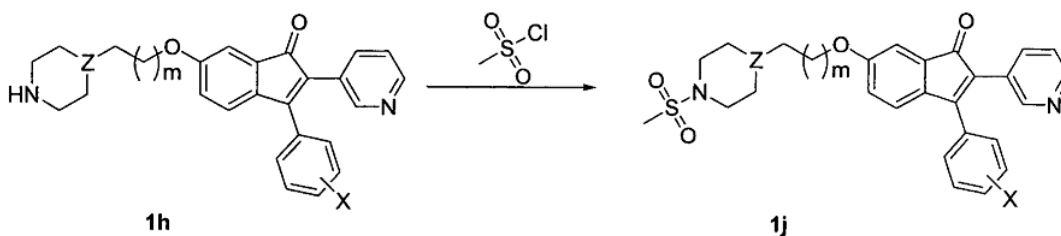


en el que, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

El compuesto de fórmula 1h preparado en el Esquema de reacción 6 se disuelve en CH_2Cl_2 y luego se adiciona piridina (1,2 a 1,5 eq) al mismo. La mezcla se enfría a 0 °C, se adiciona anhídrido acético (1,2 a 1,5 eq) a la misma y luego la mezcla resultante se deja reaccionar durante 15 a 20 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula 1i.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1j se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 8:

Esquema de reacción 8

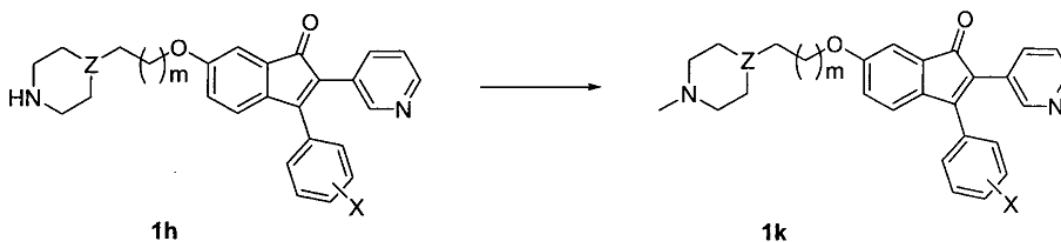


en el que, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

El compuesto de fórmula 1g preparado en el Esquema de reacción 1 se disuelve en CH_2Cl_2 y luego se adiciona trietilamina (1,5 a 3 eq) al mismo. La mezcla se enfría a 0 °C, cloruro de metanosulfonilo disuelto (3 a 5 eq) en CH_2Cl_2 se adiciona lentamente a la misma durante 5 a 10 min y luego la mezcla resultante se deja reaccionar durante 3 a 18 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula 1j.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1k se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 9:

Esquema de reacción 9

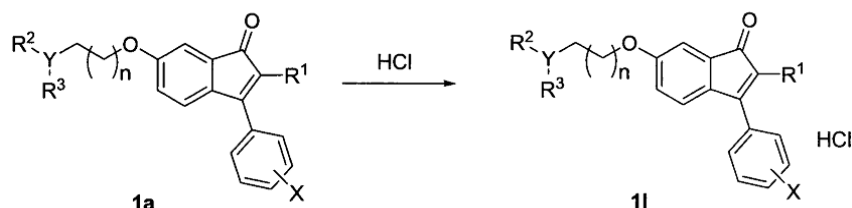


en la que, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2,

El compuesto de fórmula 1h preparado en el Esquema de reacción 6 y formaldehído (solución acuosa al 37 %, 1 a 1,2 eq) se disuelven en CH_2Cl_2 y luego se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (3 a 4 eq) al mismo. La mezcla resultante se deja reaccionar durante 2 a 3 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula 1k.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 11 se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 10:

Esquema de reacción 10

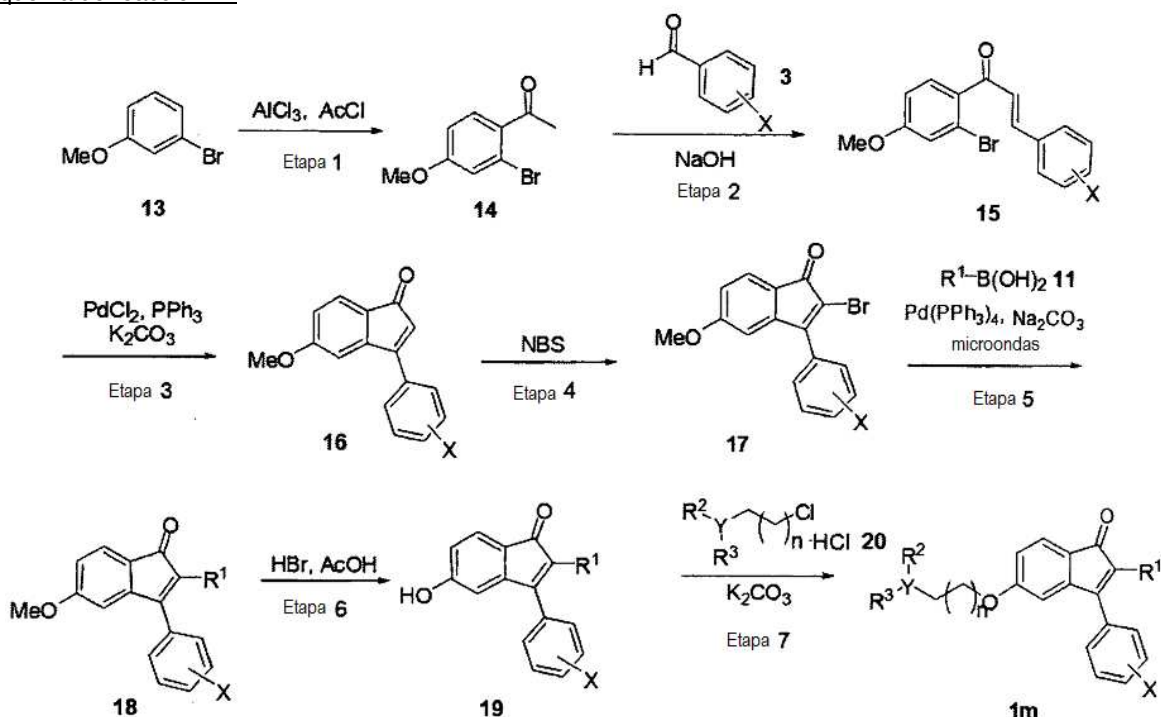


en el que, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

El compuesto de fórmula 1a preparado en los Esquemas de reacción 1 a 3 se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se adiciona solución de HCl 1,0 M (disuelto en éter, 1 eq) al mismo, para obtener el compuesto en la forma de sal de HCl de fórmula 1l.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1m se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 11:

Esquema de reacción 11



en el que, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

Etapa 1: Cloruro de acetilo (1 a 1,2 eq) y AlCl₃ (1 a 1,2 eq) se mezclan con disulfuro de carbono, 3-bromoanisol disuelto en disulfuro de carbono se adiciona al mismo. La mezcla resultante se agita durante 10 a 16 h a temperatura ambiente, para obtener 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona de fórmula 14.

Etapa 2: 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona preparada en la Etapa 1 se disuelve en etanol, se adicionan secuencialmente NaOH 10 N (2 a 4 eq) y el benzaldehído de fórmula 3 (1 a 1,2 eq) a la misma a 0 °C. La mezcla resultante se deja aumentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 a 6 h, para obtener el compuesto de carbonilo α,β insaturado de fórmula 15.

Etapa 3: El compuesto de carbonilo α,β insaturado de fórmula 15 preparado en la Etapa 2, se disuelve en N,N-dimetilformamida y luego se adicionan trifenilfosfina (0,2 a 0,3 eq), carbonato de potasio (2 a 3 eq) y dicloruro de paladio (0,1 a 0,2 eq). La mezcla resultante se agita durante 2 a 4 h a 110 °C, para obtener el compuesto de indenona de fórmula 16.

Etapa 4: El compuesto de indenona de fórmula 16 preparado en la Etapa 3 se disuelve en CCl₄, se adicionan N-bromosuccinimida (1 a 1,2 eq) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (10 a 15 % en peso) al mismo. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 2 a 3 h con agitación, para obtener la 2-bromoindenona de fórmula 17.

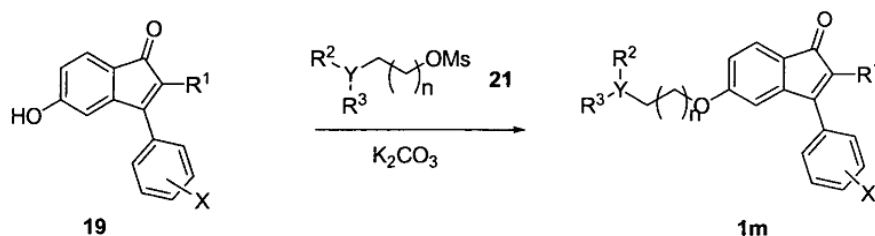
Etapa 5: la 2-bromoindenona de fórmula 17 preparada en la Etapa 4, se disuelven ácido borónico de fórmula 11 (1 a 1,5 eq), Pd (PPh₃)₄ (5 a 6 % en mol) y Na₂CO₃ (2 a 3 eq) en dioxano/H₂O (4:1). La mezcla resultante se coloca en un reactor de microondas y se irradia a 150 °C durante 10 a 20 min, para obtener el compuesto de indenona de fórmula 18.

Etapa 6: El compuesto de indenona preparado en la Etapa 5 se mezcla con HBr/AcOH (1:2) y luego la mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 14 a 16 h con agitación, para obtener la 5-hidroxiindenona de fórmula 19.

Etapa 7: El compuesto de fórmula 19 preparado en la Etapa 6 se disuelve en dimetilformamida, se adicionan K₂CO₃ (2 a 3 eq) y el compuesto de fórmula 20 (1 a 2 eq) al mismo. La mezcla resultante se agita durante 3 a 5 h a 80 °C, para obtener el compuesto de fórmula 1m.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la invención de fórmula 1m se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 12:

Esquema de reacción 12

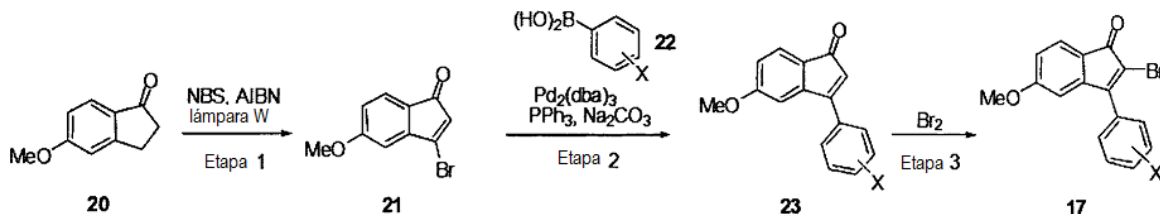


en el que, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula (1).

La 5-hidroxiindenona de fórmula 19 preparada en la Etapa 6 del Esquema de reacción 11, se disuelve en dimetilformamida, se adicionan K₂CO₃ (2 a 3 eq) y el éter sustituido con el grupo metanosulfonyl de fórmula 21 (1 a 1,5 eq) a la misma. La mezcla resultante se agita durante 3 a 5 h a 70 a 80 °C, para obtener el compuesto de fórmula 1m.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el compuesto de 2-bromo-5-metoxiindenona de fórmula 17 se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 13:

Esquema de reacción 13



en el que, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1).

Etapa 1: 5-metoxiindanona de fórmula 20 se disuelve en CCl₄, se adicionan N-bromosuccinimida (2 a 2,2 eq) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,2 a 0,3 eq) a la misma. La mezcla resultante se irradia adicionalmente por una lámpara de tungsteno (375W) durante 3 a 5 h con agitación, para obtener la 3-bromoindanona de fórmula 21.

Etapa 2: La 3-bromoindanona de fórmula 21 preparada en la Etapa 1 se disuelve en éter dimetílico de etilenglicol, se adicionan ácido borónico de fórmula 22 (1 a 1,5 eq), trifenilfosfina (0,1 a 0,2 eq), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (4 a 5 % en mol) y carbonato de sodio (2 a 2,5 eq) a la misma. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 3 a 4 h con agitación, para obtener la indenona de fórmula 23.

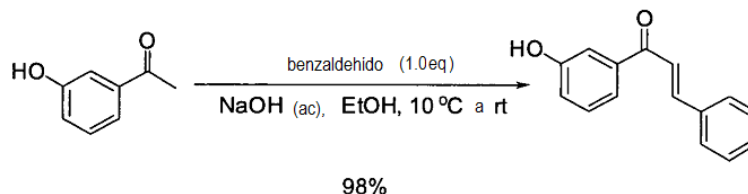
Etapa3: La indenona de fórmula 23 preparada en la Etapa 2 se disuelve en CH₂Cl₂, se adiciona solución de Br₂ 1M (disuelta en CH₂Cl₂) a la misma. La mezcla resultante se agita durante 2 a 3 h a temperatura ambiente, para obtener la 2-bromoindenona de fórmula 17.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se proponen para ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

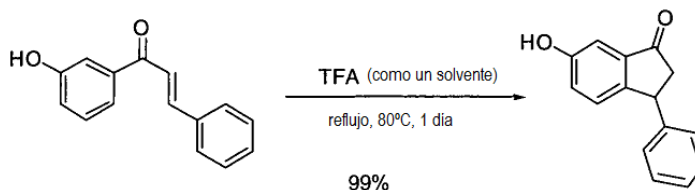
Etapla 1. (E)-1-(3-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó secuencialmente con solución de NaOH acuoso (NaOH 7,1 g/H₂O 50 ml) y EtOH (40 ml). La solución se mantuvo por debajo de 10 °C en un baño de hielo. Se adicionó 1-(3-hidroxifenil)-etanona (20,0 g, 147 mmol) y se agitó durante 30 min a 10 °C. A la mezcla resultante luego se adicionó benzaldehído (15 ml, 1,0 eq). Tras agitar durante 1 h adicional a 10 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 h adicionales. La solución se concentró mediante evaporación giratoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 3 N y H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (32,5 g, 98 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,8 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,4 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,1 (dd, J = 2,6 Hz, 11 Hz, 1H).

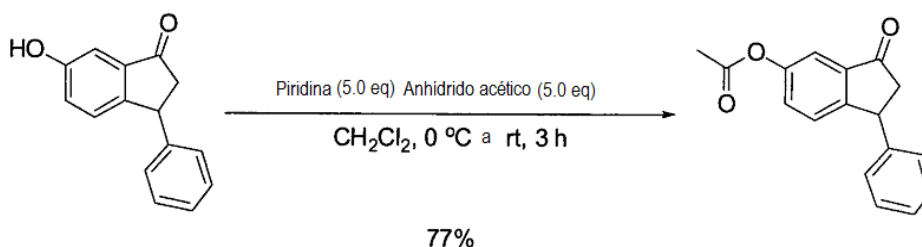
Etapla 2. 2,3-Dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona



(E)-1-(3-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (48,7 g, 217 mmol) obtenida en la Etapa 1 y CF₃COOH (161 ml, 10 ac) se colocaron en un matraz y se agitaron durante 24 h a 80 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó tolueno (200 ml) y la solución se concentró para eliminar el TFA bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (48,0 g, 99 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,3 (m, 5H), 7,1 (m, 3H), 4,5 (c, J = 3,8 Hz, 1H), 3,3 (dd, J = 7,9 Hz, 19,2 Hz, 1H), 2,7 (dd, J = 3,7 Hz, 19,2 Hz, 1H).

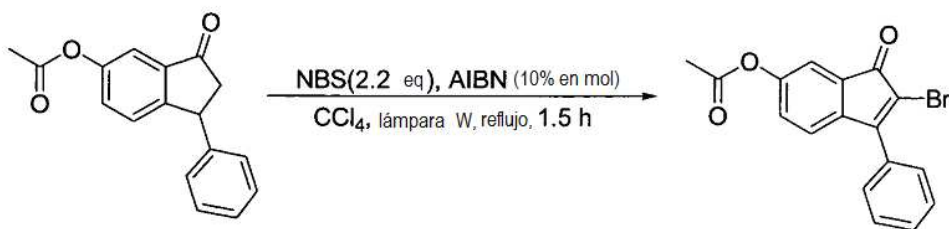
Etapla 3. Acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo



2,3-Dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona (22,5 g, 100 mmol) obtenida en la Etapa 2 se colocó en un matraz y se disolvió en CH₂Cl₂ (300 ml). A la solución a 0 °C, se adicionaron piridina (40 ml, 5,0 eq) y anhídrido acético (47 ml, 5,0 eq) gota a gota. La mezcla se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado (20,0 g, 77 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,5 (m, 1H), 7,3 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,6 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,3 (dd, J = 6,6 Hz, 17,9 Hz, 1H), 2,7 (dd, J = 3,9 Hz, 19,3 Hz, 1H), 2,3 (s, 3H).

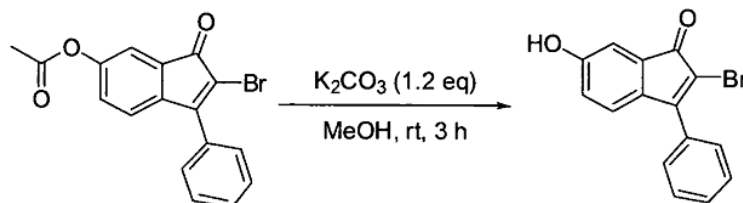
Etapla 4. Acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo



Acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo (10,1 g, 37,9 mmol) obtenido en la Etapa 3 se colocó en un matraz y se disolvió en CCl₄ (200 ml). A la solución resultante, se adicionaron NBS (14,8 g, 2,2 eq) y AIBN (0,62 g, 10 % en mol). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 1 h. Luego la mezcla se irradió adicionalmente mediante una lámpara de tungsteno (375 W) durante 1,5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el precipitado se recogió usando un embudo Buchner. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado (12,0 g, 92 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,3 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,1 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,3 (s, 3H).

Etapa 5. 2-Bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

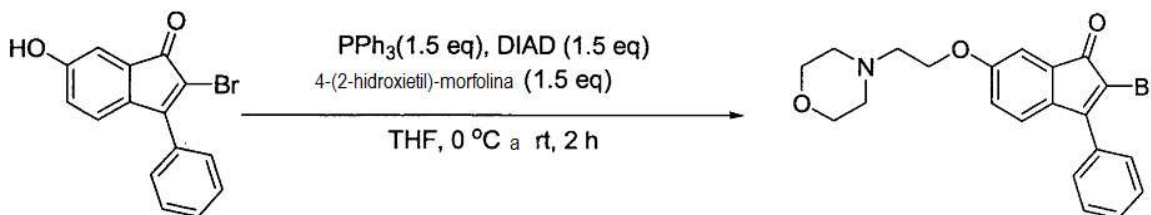


93%

Acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo (24 g, 70,0 mmol) obtenido en la Etapa 4 se colocó en un matraz y se disolvió en MeOH (350 ml). La solución se cargó con K₂CO₃ (11,64 g, 1,2 ac) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado (19,5 g, 93 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 7,6 (m, 5H), 7,0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,9 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,7 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H).

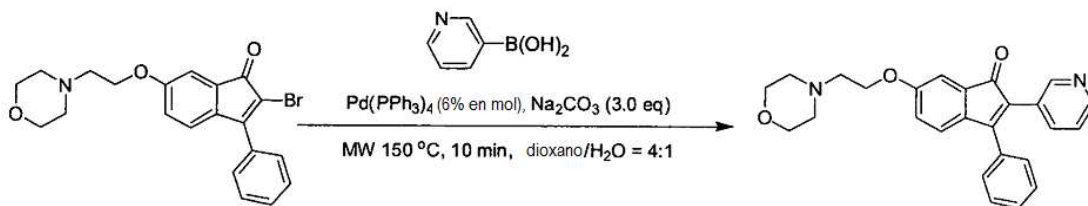
Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona



Un matraz se cargó con 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona (3,0g, 10,0 mmol) obtenida en la Etapa 5, PPh₃ (3,93 g, 1,5 ac), 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina (1,8 ml, 1,5eq) y THF (33 ml, 0,3M). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2,9 ml, 1,5eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó aumentar a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 h, la solución se concentró mediante evaporación giratoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 4:1) para proporcionar el producto deseado (3,2 g, 78 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,1 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona



En un vial de reacción de microondas, se cargaron secuencialmente 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona (1,0 g, 2,5 mmol) obtenida en la Etapa 6, ácido 3-piridinilborónico (470 mg, 3,8 mmol, 1,5 eq), Pd (PPh₃)₄ (180 mg, 6 % en mol), Na₂CO₃ (800 mg, 3,0 eq) y dioxano/H₂O (4:1, 5 ml). El vial de reacción se colocó en un reactor de microondas y se irradió a 150 °C durante 20 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró a través de un lecho corto Celite mientras que se enjuagaba con EtOAc y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 1:1) para proporcionar el producto deseado (640 mg, 64 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,44 (dd, *J* = 0,9, 4,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,5, 2H), 2,60 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H).

Etapa 8. Sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

6-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (500 mg, 1,21 mmol) obtenida en la Etapa 7 se colocó en un matraz y se disolvió en CH₂Cl₂ (4,0 ml). A la solución resultante, se adicionó HCl 1,0 M en éter dietílico (1,21 ml, 1 eq). Los disolventes se eliminaron mediante evaporación giratoria bajo presión reducida para dar el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,5-8,4 (2H, m), 7,67 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,6 (1H, dt, *J* = 1,8 Hz, 7,9 Hz), 7,45-7,36 (5H, m), 7,2 (1H, s), 7,1 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* = 5,7 Hz, 6,8 Hz), 4,6 (2H, s), 4,1 (4H, s), 4,0 (2H, s), 3,2 (4H, s).

Ejemplo 2. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-fluoro-4-metoxifenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (13 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,44-7,39 (3H, m), 7,37-7,36 (2H, m), 7,18 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,04-6,96 (3H, m), 6,86 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, 2,6 Hz), 4,15 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,75 (4H, t, *J* = 4,7 Hz), 2,82 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, *J* = 4,5 Hz).

Ejemplo 3. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (75 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,54 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,31 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,00 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,68 (1H, dt, *J* = 7,1 Hz, 1,3 Hz), 7,55 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,44-7,40 (5H, m), 7,25 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,19 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,76 (4H, t, *J* = 4,7 Hz), 2,84 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 2,61 (2H, t, *J* = 5,6 Hz).

Ejemplo 4. Síntesis de 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)benzamida

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-carbamoilfenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (36 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,69 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,42-7,30 (7H, m), 7,36-7,30 (4H, m), 7,20 (1H, d, *J* = 0,75 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 1,8 Hz), 6,00 (2H, NH₂, *J* = 79 Hz), 4,16 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,75 (4H, t, *J* = 4,4 Hz), 2,82 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 2,59 (4H, t, *J* = 4,4 Hz).

Ejemplo 5. Síntesis de 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)benzonitrilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-cianofenilborónico (1,2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd (PPh₃)₄ (4 % en mol), Na₂CO₃ (2,4 eq) y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,55 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,21 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,06 (s, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J = 8,1$, 2,4 Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,74 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,82 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (t, 4H, $J = 4,7$ Hz).

5 Ejemplo 6. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-metoxi-5-piridinilborónico (1,2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd (PPh_3)₄ (4 % en mol), Na_2CO_3 (2,4 eq) y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (85 %).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,09 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,48-7,36 (m, 6H), 7,18 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,80 (dd, 1H, $J = 8,1$, 2,4 Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,90 (2, 3H), 3,74 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz), 2,81 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,58 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz).

15 Ejemplo 7. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 5-pirimidinilborónico (1,2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd (PPh_3)₄ (4 % en mol), Na_2CO_3 (2,4 eq) y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (70 %).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 8,1$, 2,3 Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz).

25 Ejemplo 8. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-piridinilborónico (1,2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd (PPh_3)₄ (4 % en mol), Na_2CO_3 (2,4 eq) y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (62 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,47 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,84 (dd, 1H, $J = 5,9$, 2,1 Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,74 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz).

35 Ejemplo 9. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-fluoro-5-piridinilborónico (1,2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd (PPh_3)₄ (4 % en mol), Na_2CO_3 (2,4 eq) y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (95 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,06 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,72 (td, 1H, $J = 8,4$, 2,4 Hz), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,59 (t, 4H, $J = 4,8$ Hz).

45 Ejemplo 10. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-bifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con CH_3CN para obtener el compuesto del título (88 %).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44-7,32 (10H, m), 7,33 (3H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,60 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

55 Ejemplo 11. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con CH_3CN para obtener el compuesto del título (14 %).

60 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,42-7,36 (5H, m), 7,18 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,15-7,12 (2H, m), 7,09 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,2$ Hz), 2,81 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,31 (3H, s).

Ejemplo 12. Síntesis de 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)benzonitrilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-cianofenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (4 %).

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46-7,44 (3H, m), 7,37-7,30 (4H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 13. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-(trifluoro-metil)-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con CH_3CN para obtener el compuesto del título (14 %).

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45-7,42 (3H, m), 7,38-7,34 (4H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 14. Síntesis de N-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)fenil)acetamida

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-(acetamido)-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (27 %).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,42-7,35 (5H, m), 7,35 (1H, s, NH), 7,23 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,84-6,79 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,12 (3H, s).

Ejemplo 15. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-isoquinolinil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (36 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,18 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,97 (1H, c, J = 3,2 Hz), 7,70-7,49 (4H, m), 7,33-7,13 (6H, m), 6,91-6,80 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,76 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,60 (4H, t, J = 4,5 Hz).

Ejemplo 16. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(naftalen-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona (Referencia)

35 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-naftilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (64 %).

40 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,91 (1H, s), 7,76 (2H, dt, J = 6,2 Hz, 3,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47-7,39 (7H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,60 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 17. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluoro-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

45 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-fluorofenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (80 %).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,44-7,40 (3H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,26-7,20 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (2H, dt, J = 7,8 Hz, 2,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,50 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 18. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

55 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3,4-difluoro-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con CH_3CN para obtener el compuesto del título (11 %).

60 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,45-7,43 (3H, m), 7,38-7,30 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, ddd, J = 7,8 Hz, 1 1,7 Hz, 2,0 Hz), 7,04 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,98-6,96 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 19. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recrystalizó con CH_3CN para obtener el compuesto del título (25 %).

65

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,40 (5H, m), 7,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,07-7,01 (2H, m), 6,95-6,89 (2H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,74 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,23 (3H, s).

5 Ejemplo 20. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-amino-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-aminofenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se recristalizó con EtOAc/hexanos para obtener el compuesto del título (49 %).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,40 (5H, m), 7,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (2H, dt, $J = 8,2$ Hz, 1,3 Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 6,64 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,58-6,55 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

15 Ejemplo 21. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxi-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-fenoxifenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (28 %).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,40 (5H, m), 7,33 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,23-7,19 (3H, m), 7,11 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 7,04-7,00 (3H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,825-6,79 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,4$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,2$ Hz).

Ejemplo 22. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-metoxifenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (94 %).

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,40 (5H, m), 7,19 (3H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,79 (3H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,74 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,81 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,4$ Hz).

Ejemplo 23. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-cloro-fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

35 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 4-clorofenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos 1:1) para obtener el compuesto del título (38 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,43-7,35 (5H, m), 7,24-7,16 (5H, m), 7,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

40 Ejemplo 24. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(4-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

45 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-fluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,8 (1H, s, OH), 8,0 (2H, dd, $J = 5,7$ Hz, 8,7 Hz), 7,8 (2H, c, $J = 18,2$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,4 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,3 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,0 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 2,1 Hz).

50 Etapa 2. 3-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

55 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona, que se agitó durante 5 días y se eliminó el TFA mediante evaporación giratoria para obtener el compuesto del título (47 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 10,2 (1H, s, OH), 7,09-6,95 (7H, m), 4,5 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz, 7,8 Hz), 3,14 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 19,2 Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz, 19,2 Hz).

60 Etapa 3. Acetato de 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que se agitó durante 2 h para obtener el compuesto del título (99 %).

65

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,43-7,38 (2H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 7,14 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, 7,8 Hz), 4,7 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 3,8 Hz), 3,3 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 19,1 Hz), 2,7 (1H, dd, $J = 3,9$ Hz, 19,1 Hz), 2,3 (3H, s).

Etapla 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 5 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,82-7,78 (1H, m), 7,5 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 20,1 Hz), 7,5-7,4 (1H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,3 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,21-7,20 (1H, m), 2,3 (3H, s).

Etapla 5. 2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que se agitó durante 7 h para obtener el compuesto del título (45 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 10,2 (1H, s, OH), 7,8-7,7 (1H, m), 7,4 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,0 (2H, dd, $J = 5,0$ Hz, 11 Hz), 6,8 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 8,0 Hz).

Etapla 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100 %) para obtener el compuesto del título (80 %).

Etapla 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (52 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,47-8,40 (2H, m), 7,63 (1H, dt, $J = 7,9$, 2,1 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 7,13 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,6$ Hz).

Ejemplo 25. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (96 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,07 (1H, s), 8,63 (2H, s), 7,41-7,37 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,21-7,15 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,11 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

Ejemplo 26. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (81 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,38-7,34 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,17-7,00 (5H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,6$ Hz).

Ejemplo 27. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título (57 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39-7,34 (4H, m), 7,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,13 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,76 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,60 (4H, t, $J = 4,6$ Hz).

Ejemplo 28. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-cloro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(4-Clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-clorobenzaldehído (1eq) como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 36 h para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,9 (2H, d, $J = 11,1$ Hz), 7,8 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,7 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,7 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,5 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,5 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,3 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,1 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 2,5 Hz).

Etapa 2. 3-(4-Clorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que se agitó durante 4 días para obtener el compuesto del título (48 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 9,9 (1H, s, OH), 7,4 (2H, dd, $J = 2,4$ Hz, 6,7 Hz), 7,2 (2H, dd, $J = 1,8$ Hz, 14,8 Hz), 7,09-7,08 (2H, m), 7,0 (1H, t, $J = 1,4$ Hz), 4,6 (1H, dd, $J = 3,4$ Hz, 7,9 Hz), 3,2 (1H, dd, $J = 6,7$ Hz, 17,6 Hz), 2,5 (1H, dd, $J = 2,8$ Hz, 16,5 Hz).

Etapa 3. Acetato de 1-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que se agitó durante 1,5 h para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300MHz) δ 7,4 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,4 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,4 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,31-7,27 (1H, m), 7,26-7,21 (2H, m), 4,7 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 8,0 Hz), 3,3 (1H, dd, $J = 21$ Hz, 5,7 Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 21 Hz).

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 9 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (49 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,7 (4H, dd, $J = 8,9$ Hz, 16,7 Hz), 7,41-7,39 (1H, m), 7,23-7,21 (2H, m), 7,3 (3H, s).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se agitó durante 7 h para obtener el compuesto del título (57 %).

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 10,3 (1H, s, OH), 7,72-7,65 (4H, m), 7,0 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,0 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,8 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,0 Hz).

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-

ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100 %) para obtener el compuesto del título (67 %).

Etapas 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 5 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67 %).

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,47 (1H, dd, $J = 4,9$ Hz, 1,7 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,63 (1H, dt, $J = 8,0$ Hz, 1,8 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 7,24-7,21 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,74 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,6$ Hz).

Ejemplo 29. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

- 15 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluoro-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título (43 %).

20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,44-7,41 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,14-6,99 (3H, m), 6,95-6,83 (1H, m), 6,82 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 7,7 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,74 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

- 25 Ejemplo 30. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-cloro-fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (71 %).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,07 (1H, s), 8,63 (2H, s), 7,46 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 8,1 Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,6$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,66 (4H, t, $J = 6,1$ Hz).

Ejemplo 31. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-cloro-fenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona

- 40 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluoro-metil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (14 %).

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,53 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,43-7,40 (2H, m), 7,30-7,29 (4H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

- 50 Ejemplo 32. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. (E)-3-(4-(Trifluorometil)fenil)-1-(3-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona

- 55 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(trifluorometil)-benzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 28 h para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (DMSO , 300M Hz) δ 8,1 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,0 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,8 (2H, d, $J = 10,5$ Hz), 7,8 (1H, d, $J = 17,9$ Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,5 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,4 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,1-7,0 (1H, m).

- 60 Etapas 2. 3-(4-(Trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-6-hidroxi-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que se agitó durante 5 días para obtener el compuesto del título (38 %).

65

RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,7 (2H, d, J = 14,8 Hz), 7,4 (2H, d, J = 16,1 Hz), 7,1 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,0-6,1 (1H, m), 4,6 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 7,9 Hz), 3,2 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 17,6 Hz), 2,5 (1H, dd, J = 2,8 Hz, 16,5 Hz).

5 Etapa 3. Acetato de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(4-(trifluorometil)-fenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que se agitó durante 3 h para obtener el compuesto del título (99 %).

10 RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,7 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,5-7,4 (4H, m), 7,3 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,8 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 7,9 Hz), 3,3 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 3,7 Hz), 2,7 (1H, dd, J = 3,8 Hz, 19 Hz).

15 Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 6 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (67 %).

20 RMN de ^1H (DMSO, 300MHz) δ 8,0 (4H, dd, J = 8,3 Hz, 22,8 Hz), 7,43-7,42 (1H, m), 7,26-7,22 (2H, m), 2,1 (3H, s).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se agitó durante 7 h para obtener el compuesto del título (67 %).

30 RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 10,3 (1H, s, OH), 7,9 (4H, dd, J = 8,4 Hz, 16,7 Hz), 7,0-6,9 (2H, m), 6,8 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz).

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-1*H*-inden-1-ona

35 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 4:1) para obtener el compuesto del título (52 %).

40 RMN de ^1H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,79 (4H, c, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,58 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

45 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (75 %).

50 RMN de ^1H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,48 (2H, d, J = 3,6 Hz), 8,38 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, td, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 3,5 Hz, 8,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,7 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,8 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

55 Ejemplo 33. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis (4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (40 %).

60 RMN de ^1H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,71 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,60 (4H, t, J = 4,6 Hz).

65

Ejemplo 34. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (31 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,71 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,11-7,00 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,94-7,87 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 35. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (25 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 9,08 (1H, s), 8,62 (2H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 36. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-morfolino-etoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3,5-difluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 22 h para obtener el compuesto del título (80 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 9,8 (1H, s, OH), 8,0 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,73-7,65 (3H, m), 7,5-7,3 (3H, m), 7,2-7,0 (2H, m).

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que se agitó durante 5 días para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 9,9 (1H, s, OH), 7,11-7,05 (3H, m), 7,0 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 14,8 Hz), 6,9 (2H, m), 4,6 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 7,8 Hz), 3,2 (1H, dd, J = 19 Hz, 7,8 Hz), 2,6 (1H, dd, J = 3,8 Hz, 19 Hz).

Etapa 3. Acetato de 1-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que se agitó durante 2 h para obtener el compuesto del título (83 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 7,43-7,40 (2H, m), 7,3 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,2-7,1 (1H, m), 7,0 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 5,4 Hz), 4,7 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,5 Hz), 3,2 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 16,5 Hz), 2,8 (1H, dd, J = 4,1 Hz, 19,1 Hz), 2,3 (3H, s).

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 2 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (67 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 7,56-7,41 (4H, m), 7,26-7,24 (2H, m), 2,3 (3H, s).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se agitó durante 2,5 h para obtener el compuesto del título (64 %).

- 5 RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 7,53-7,45 (1H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 6,8 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz).

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

- 10 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (700 mg, 2,1 mmol) obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67 %).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,22-7,15 (3H, m), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,01-6,94 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,60 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (40 %).

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,5 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, 4,8 Hz), 8,4 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,23 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,91-6,84 (3H, m), 4,17 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

Etapa 8. Sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 30 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (500 mg, 1,21 mmol) obtenida en la Etapa 7 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

- 35 RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 1,7$, 8,0 Hz), 8,37 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,63 (1H, td, $J = 2,0$, 8,4 Hz), 7,43-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,18 (3H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 2,4$, 8,1 Hz), 4,52 (2H, s a), 3,96 (2H, s a), 3,83 (2H, s a), 3,57 (2H, s a), 3,49 (2H, s a), 3,23 (2H, s a).

- 40 Ejemplo 37. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

- El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinil-borónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:2) para obtener el compuesto del título (55 %).

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,55 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93-6,84 (4H, m), 4,17 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,83 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

Ejemplo 38. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

- 55 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinil-borónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (47 %).

- 60 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,14-7,06 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,96-6,90 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,75 (4H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,59 (4H, t, $J = 4,7$ Hz).

Ejemplo 39. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (36 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 9,10 (1H, s), 8,64 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00-6,87 (4H, m), 4,17 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (4H, t, J = 4,6 Hz)

Ejemplo 40. Síntesis de diyoduro de 4-metil-4-(2-[[2-(1-metilpiridin-1-ilo-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi]-etil)morfolin-4-io

A una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (40 mg, 0,097 mmol) obtenida en la Etapa 7 del Ejemplo 1 en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se adicionó Mel (60 µl, 0,96 mmol, 10 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. El precipitado se recogió mediante un embudo Buchner, se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 ml) y luego se secó bajo un alto vacío para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 59 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 8,91 (1H, s), 8,88 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,09-7,99 (2H, m), 7,62 - 7,46 (5H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 4,66-4,60 (2H, m), 4,33 (3H, s), 3,99-3,96 (m, 6H), 3,60 - 3,53 (4H, m), 3,28 (3H, s).

Ejemplo 41. Síntesis de yoduro de 1-metil-3-[6-[2-(morfolin-4-il)-etoxi]-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il]piridin-1-io

El licor madre recolectado en el Ejemplo 40 se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 17 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 9,29 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,77 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 - 7,78 (1H, m), 7,56 (5H, s), 7,25 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 4,61 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,75 (4H, d, J = 4,4 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,59 (t, J = 4,3 Hz, 4H).

Ejemplo 42. Síntesis de 4-oxido-4-(2-[[1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-il]oxi]etil)morfolin-4-io

A una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (100 mg, 0,24 mmol) obtenida en la Etapa 7 del Ejemplo 1 en CH₂Cl₂ (2 ml) a 10 °C se adicionó MCPBA (21 mg, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MC/MeOH/NH₄OH = 92:7:1) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 13 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,38-8,34 (2H, m), 7,56 (1H, td, J = 1,9 Hz, 8,0 Hz), 7,37-7,27 (5H, m), 7,14 (2H, dd, J = 5,0 Hz, 7,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (4H, t, J = 4,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,52 (4H, t, J = 4,7 Hz).

Ejemplo 43. Síntesis de 4-oxido-4-(2-[[2-(1-oxidopiridin-1-ilo-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi]etil)morfolin-4-io

Durante la cromatografía en columna de gel de sílice en el Ejemplo 42, el compuesto del título se obtuvo como un producto menor (7 mg, 7 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 8,44 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,59 (1H, dt, J = 1,8 Hz, 7,9 Hz), 7,51-7,33 (6H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, ddt, J = 2,3 Hz, 7,0 Hz), 4,67 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,16 (2H, t, J = 11 Hz), 3,66 (2H, d, J = 12 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,48 (2H, dt, J = 12 Hz, 3,1 Hz), 2,89 (2H, d, J = 11 Hz).

Ejemplo 44. Síntesis de 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1. 6-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se recrystalizó con EtOAc para dar el compuesto del título (34 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 8,4 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 6,2 Hz), 8,2 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,55-7,51 (1H, m), 7,44-7,29 (5H, m), 6,98-6,96 (2H, m), 6,7 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 7,9 Hz).

Etapa 2. 4-(2-(1-Oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 19 h, y que se recristalizó con EtOAc para dar el compuesto del título (51 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,45 (1H, dd, *J* = 4,8 Hz, 1,5 Hz), 8,42 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,64 (1H, td, *J* = 1,5 Hz, 7,8 Hz), 7,44-7,35 (5H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,83 (1H, dd, *J* = 2,1 Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,46 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 2,84 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 2,53 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 45. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que se agitó durante 6 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc hexanos = 1:2) para obtener el compuesto del título (81 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,65-7,53 (5H, m), 7,2 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,74 (1H, dd, *J* = 2,4 Hz, 8,1 Hz), 4,12 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,28 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,87 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 2,8 (3H, s), 2,7 (4H, t, *J* = 4,9 Hz).

Etapa 2. 6-[2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (70 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,5 (1H, dd, *J* = 4,8 Hz, 1,5 Hz), 8,4 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,6 (1H, td, *J* = 1,5 Hz, 7,8 Hz), 7,44-7,35 (5H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,1 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,8 (1H, dd, *J* = 2,1 Hz, 8,1 Hz), 4,2 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 3,4 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 2,8 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 2,5 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 1,5 (9H, s).

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-[2-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (D₂O, 300M Hz) δ 8,44-8,42 (2H, m), 8,03 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 6,3 Hz), 7,44-7,34 (3H, m), 7,31-7,28 (2H, m), 7,11-7,09 (2H, m), 6,87 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 4,31 (2H, t, *J* = 4,35 Hz), 3,57 (2H, t, *J* = 4,65 Hz), 3,46 (8H, m), 2,95 (3H, s).

Ejemplo 46. Síntesis de 6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,38 mmol, 200 mg) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 44 en CH₂Cl₂ (0,3M) se adicionó TFA (20 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución se basificó a pH 9 por la adición de NaOH 3 N. La mezcla se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (75 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50-8,41 (2H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,44-7,37 (5H, m), 7,27-7,21 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J* = 2,8 Hz, 8,2 Hz), 6,83 (1H, dd, *J* = 2,9 Hz, 7,8 Hz), 4,15 (2H, d, *J* = 20 Hz), 2,94 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 2,83 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 2,69-2,53 (6H, m), 2,04 (1H, s).

Ejemplo 47. Síntesis de 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que se agitó durante 4 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (36 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,9$ Hz).

Etapla 2. 6-[2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa (CH_3CN $\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (21 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,9$ Hz).

Ejemplo 48. Síntesis de 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 47 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3,4-difluorofenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (49 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,72 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,12-7,03 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93-6,87 (1H, m), 6,82 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,71 (4H, t, $J = 4,9$ Hz).

Ejemplo 49. Síntesis de 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 47 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (14 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,09 (1H, s), 8,62 (2H, s), 7,75 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,8$ Hz).

Ejemplo 50. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)-etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que se agitó durante 4 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título (52 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,21-7,17 (4H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,98 (2H, td, $J = 8,0$ Hz, 2,4 Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,13 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,28 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,70 (4H, t, $J = 4,8$ Hz).

Etapla 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (69 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,55 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90-6,83 (4H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,8$ Hz).

5 Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)-1*H*-inden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

15 Ejemplo 51. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-(3,4-Difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 50 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (57 %).

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,14-7,03 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,96-6,87 (4H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,28 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,88 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,71 (4H, t, $J = 4,8$ Hz).

30 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

35 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 52. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

40 Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

45 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 50 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 5-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (34 %).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,11 (1H, s), 8,64 (2H, s), 7,25 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,94-6,86 (4H, m), 4,17 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,9 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,73 (4H, t, $J = 4,9$ Hz).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

55 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

60 Ejemplo 53. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

65 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que se agitó

durante 20 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (44 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,57 (4H, c, $J = 12,2$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,3 Hz), 4,12 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,28 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,70 (4H, t, $J = 4,8$ Hz).

Etapas 2. 3-(4-Clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (50 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,43 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,15-6,99 (3H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 6,82 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,15 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 15,4$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 5,4$ Hz).

Etapas 3. Sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 54. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 3-(4-Clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 53 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (50 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 9,08 (1H, s), 8,63 (2H, s), 7,46 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,86 (2H, dd, $J = 2,5$ Hz, 8,1 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 5,4$ Hz).

Etapas 2. Sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 55. Síntesis de 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Etapas 1. 6-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 5 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se recristalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (34 %).

RMN de ^1H (DMSO , 300M Hz) δ 8,4 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, 6,2 Hz), 8,2 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,55-7,51 (1H, m), 7,44-7,29 (5H, m), 6,98-6,96 (2H, m), 6,7 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 7,9 Hz).

Etapas 2. 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-

ona, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 19 h, y que se recrystalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (45 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,45 (1H, dd, $J = 1,6$ Hz, 4,9 Hz), 8,42 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,64 (1H, td, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz), 7,44-7,37 (5H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 8,1 Hz), 4,08 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,45 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 2,53 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,41 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 2,02 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 56. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-(dimetil-amino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 55 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(dimetilamino)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina y que se recrystalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (45 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,42 (2H, s), 7,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44-7,38 (5H, m), 7,22 (2H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, 8,1 Hz), 4,13 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,71 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,36 (6H, s).

Etapas 2. Sal de clorhidrato de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-(dimetil-amino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 57. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(3-(dimetil-amino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1, 6-(3-(Dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 55 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 3-(dimetilamino)propanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 4 días y que se recrystalizó con EtOAc para obtener el compuesto del título (30 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,44 (1H, dd, $J = 1,4$ Hz, 4,9 Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,64 (1H, td, $J = 1,7$ Hz, 9,7 Hz), 7,44-7,35 (5H, m), 7,21 (2H, c, $J = 4,3$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz, 8,02 Hz), 4,08 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,46 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (6H, s), 1,98 (2H, t, $J = 7,0$ Hz).

Etapas 2. Sal de clorhidrato de 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(3-(dimetilamino)-propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 58. Síntesis de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Etapas 1. 4-(2-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 4 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,18-7,16 (3H, m), 7,02-6,94 (2H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,5 Hz), 4,13 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,46 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 2,83 (4H, t, $J = 5,6$ Hz), 1,47 (9H, s).

Etapas 2. 4-(2-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(2-(2-bromo-3-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:2) para obtener el compuesto del título (85 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, 4,8 Hz), 8,4 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,65 (1H, td, $J = 2,0$ Hz, 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90-6,84 (4H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,47 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,54 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 1,47 (9H, s).

- 5 Ejemplo 59. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapas 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

- 10 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)-etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que se agitó durante 4 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:2$) para obtener el compuesto del título (99 %).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,19-7,17 (3H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz), 4,13 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,28 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,88 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,71 (4H, t, $J = 4,9$ Hz).

Etapas 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

- 20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (79 %).

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,4 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, 7,8 Hz), 7,29-7,23 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,89-6,87 (4H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,8$ Hz)

- 30 Etapas 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

- El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

- 35 Ejemplo 60. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetil-amino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

- 40 Etapas 1. 6-(3-(Dimetilamino)propoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluoro-fenil)-1H-inden-1-ona

- El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 3-(dimetilamino)-propanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 4 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:1$) para obtener el compuesto del título (86 %).

- 50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,19-7,16 (3H, m), 7,00-6,94 (2H, m), 6,79 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,5 Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,44 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (6H, s), 1,98-1,96 (2H, m).

Etapas 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

- 55 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(3-(dimetil-amino)propoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$) para obtener el compuesto del título (52 %).

- 60 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,49 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,65 (1H, td, $J = 1,8$ Hz, 8,0 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92-6,82 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,48 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (6H, s), 2,05-1,96 (2H, m)

Etapas 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 61. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto del título (76 %).

RMN de ¹H (DMSO, 300M Hz) δ 10,25 (1H, s, OH), 8,41 (1H, dd, *J* = 1,5 Hz, 4,7 Hz), 8,27 (1H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,52 (1H, td, *J* = 1,9 Hz, 7,9 Hz), 7,39-7,29 (2H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 6,76 (1H, dd, *J* = 2,2 Hz, 8,1 Hz).

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (0,15 mol, 50 mg) obtenida en la Etapa 1 en CH₃CN se adicionó K₂CO₃ (1,5 eq). Se adicionó 1-(2-bromoetil)benceno (1,5 eq) gota a gota y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (30 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, d, *J* = 3,7 Hz), 8,39 (1H, s), 7,65 (1H, td, *J* = 1,8 Hz, 8,0 Hz), 7,34-7,20 (8H, m), 7,00 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,88-6,81 (3H, m), 4,23 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,12 (2H, t, *J* = 7,0 Hz).

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 62. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 61 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(piridin-2-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 7 días y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:4) para obtener el compuesto del título (45 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,57 (1H, d, *J* = 4,6 Hz), 8,5 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,39 (1H, s), 7,67-7,63 (2H, m), 7,28-7,16 (4H, m), 7,00 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,88-6,83 (4H, m), 4,43 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 3,29 (2H, t, *J* = 6,6 Hz).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 63. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 61 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(piperidin-1-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 3 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:4) para obtener el compuesto del título (37 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,65 (1H, td, $J = 2,0$ Hz, 7,4 Hz), 7,28-7,24 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90-6,83 (4H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,79 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,52 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 1,64-1,59 (4H, m), 1,27-1,25 (2H, m).

5 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

10 Ejemplo 64. Síntesis de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Etapa 1. 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A un vial de reacción de microondas, 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (302,7 mg, 0,90 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36, se adicionaron secuencialmente ácido 3-piridinilborónico (165,5 mg, 1,5 eq), Pd (PPh_3)₄ (62,4 mg, 6 % en mol), Na_2CO_3 (286,1 mg, 3,0 eq) y dioxano/ H_2O (4:1, 5 ml). La mezcla se colocó en un reactor de microondas y se irradió a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se secó sobre MgSO_4 y se filtró a través de un lecho corto Celite. El líquido se concentró mediante evaporación giratoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió con CH_2Cl_2 y el sólido insoluble se retiró por filtración. La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 76 %).

25 RMN de ^1H (DMSO, 300M Hz) δ 8,41 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 7,10 (2H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,97-6,93 (2H, m), 6,78-6,73 (1H, m).

Etapa 2. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD y que se agitó durante 19 h para obtener el compuesto del título (85 %).

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 4,65$ Hz, 1,35 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,25-7,22 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,91-6,83 (3H, m), 4,09 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,45 (4H, t, $J = 4,95$ Hz), 2,54 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,42 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,04-1,95 (2H, m), 1,47 (9H, s).

40 Ejemplo 65. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propan-1-ol de *t*-butilo (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD, que se agitó durante 34 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (H_2O al 20 %/ CH_3CN) para proporcionar 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona, que se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (50 % para 2 etapas).

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,52 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,65-7,55 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 6,91-6,85 (3H, m), 4,17 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,52-3,38 (6H, m), 3,11 (2H, m), 2,93-2,85 (5H, m), 2,23 (2H, m).

55 Ejemplo 66. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

60 A un matraz de fondo redondo de 10 ml, 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (107,5 mg, 0,19 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 64 y CH_2Cl_2 (2 ml, 0,1 M) se cargaron. Se adicionó ácido trifluoroacético (0,6 ml, 40,0 eq) gota a gota durante 5 min a 0 °C. Tras agitar durante 2 h, la mezcla se enfrió rápidamente con H_2O y se lavó con CH_2Cl_2 . La capa acuosa se basificó a pH 9 con una solución de NaOH al 15 % y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 93 %).

65 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (4,7 mg, 0,01 mmol) obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título (4,7 mg, 93 %).

RMN de ^1H (D_2O , 300M Hz) δ 8,46 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 5,6 Hz), 7,01-6,99 (2H, m), 6,94-6,77 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,43 (s, 7H), 3,25 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,12-2,07 (2H, m), 1,07-1,02 (3H, m).

Ejemplo 67. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 6-(3-(4-Acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A un matraz de fondo redondo de 10 ml, 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (40 mg, 0,09 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 66 y CH_2Cl_2 (2 ml, 0,05M) se cargaron. Se adicionó piridina (0,01 ml, 1,2 eq) y luego la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido acético (0,01 ml, 1,2 eq). Tras agitar durante 15 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó al ser purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$) y que se purificó mediante la HPLC preparativa (H_2O al 20 %/ CH_3CN) para proporcionar el compuesto del título (25,9 mg, 59 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,51 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,35 Hz), 8,40 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,9-7,25 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 0,9 Hz), 6,91-6,83 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,64 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,49 (2H, t, $J = 4,7$ Hz), 2,56 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,49-2,42 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,00 (2H, t, $J = 6,5$ Hz).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (4,7 mg, 0,01 mmol) obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título (24,6 mg, 89 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,52 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,42 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,31-7,23 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93-6,83 (4H, m), 4,75 (1H, s a), 4,17 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,93 (2H, s a), 3,59 (2H, s a), 3,22 (2H, s a), 2,77 (2H, s a), 2,50 (2H, s a), 2,17 (3H, s), 1,64 (2H, s a).

Ejemplo 68. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se cargaron 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (30 mg, 1,2 eq) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 66 y CH_2Cl_2 (1 ml, 0,05 M). Se adicionó trietilamina (0,02 ml, 1,5eq), y luego la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de cloruro de metilsulfonilo (6,2 mg, 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) durante 5 min. Tras agitar durante 3 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$) y se purificó mediante la HPLC preparativa (H_2O al 20 %/ CH_3CN) para proporcionar el compuesto del título (19,8 mg, 68 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, 1,7 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,66-7,63 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92-6,83 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,27 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,61-2,57 (6H, m), 2,04-1,95 (2H, m)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,52 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,42 (1H, s), 7,71-7,65 (1H, m), 7,32-7,26 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,93-6,83 (4H, m), 4,18 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,82 (4H, s a), 3,22 (4H, s a), 2,91 (3H, s), 2,47 (2H, s a), 1,63 (2H, s a).

Ejemplo 69. Síntesis de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, y que se agitó durante 13 h para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 66 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, td, *J* = 4,7 Hz, 1,5 Hz), 8,40 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,33-7,23 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,95-6,80 (4H, m), 4,14-4,01 (4H, m), 2,72 (2H, t, *J* = 12,2 Hz), 1,78-1,68 (5H, m), 1,46 (9H, s), 1,21 (2H, t, *J* = 10,5 Hz).

Ejemplo 70. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 66 se repitió excepto por el uso de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo 69 como un material de partida en lugar de 4-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y que se agitó durante 30 min para proporcionar el compuesto del título.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, td, *J* = 4,9 Hz, 1,3 Hz), 8,40 (1H, s), 7,65 (1H, td, *J* = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,89-6,82 (4H, m), 4,07 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,24 (2H, d, *J* = 12,6 Hz), 2,74 (2H, t, *J* = 11,8 Hz), 1,85-1,78 (6H, m), 1,39 (2H, c, *J* = 10,6 Hz).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título (99 % para dos etapas).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,69 (2H, s), 8,10 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,73 (1H, t, *J* = 6,5 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,07 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,00 (1H, tt, *J* = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 6,94-6,86 (3H, m), 4,10 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,55-3,45 (3H, m), 3,27 (s a, 1H), 2,90 (2H, c, *J* = 11,8 Hz), 2,00-1,96 (2H, m), 1,86-1,75 (5H, m).

Ejemplo 71. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-2-piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A un matraz de fondo redondo de 10 ml, se cargaron 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (40,0 mg, 0,09 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 70, solución de formaldehído (solución al 37 % acuosa, 7,3 mg, 1,0 eq) y CH₂Cl₂ (2 ml, 0,05M). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (76,3 mg, 4,0 eq) y luego la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1 a CH₂Cl₂/MeOH = 1:1) seguida por la HPLC preparativa (H₂O al 20 %/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 12 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, m), 8,41 (1H, s), 7,64 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,29-7,26 (1H, m), 7,19 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,93-6,81 (4H, m), 4,07 (2H, t, *J* = 5,55 Hz), 3,43 (2H, d, *J* = 11,4 Hz), 2,71 (3H, s), 2,65 (2H, s a), 1,96 (5H, s a), 1,86-1,88 (2H, m).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(1-metilpiridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título (5,5 mg, 99 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,69 (1H, s), 8,62 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,78 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 7,24 (1H, s), 7,09 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,02 (1H, t, *J* = 8,25 Hz), 6,90 (3H, s), 4,11 (2H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,55 (5H, t, *J* = 1 1,4 Hz), 2,79-2,65 (5H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 1,97-1,88 (6H, m).

Ejemplo 72. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 67 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en el Ejemplo 70 como un material de partida en lugar de 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 20 h para dar el compuesto del título (50 % para 2 etapas).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,68 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,10-7,00 (2H, m), 6,91-6,85 (3H, m), 4,64 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,84 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,07 (1H, t, $J = 12,45$ Hz), 2,57 (1H, t, $J = 11,85$ Hz), 2,11 (3H, s), 1,80 (6H, s a), 1,26-1,19 (2H, m).

Ejemplo 73. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 68 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 70 como un material de partida en lugar de 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 18 h para dar 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona, que se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (62 % para 2 etapas).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,64 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,75-7,68 (1H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 6,90-6,81 (3H, m), 4,10 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,83 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,78 (3H, s), 2,68 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 1,81-1,79 (6H, m), 1,44-1,31 (2H, m).

Ejemplo 74. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxi-etil)tiomorfolin-1,1-dióxido (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD y que se agitó durante 13 h para proporcionar 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona, que se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (40 % para 2 etapas).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,59-8,57 (2H, m), 7,99 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,10-6,88 (m, 4H), 4,29 (2H, s a), 3,34 (4H, s a), 3,25 (4H, s a), 3,17 (2H, s a).

Ejemplo 75. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentil-oxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 3-metilbutan-1-ol (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD, que se agitó durante 4 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (20 % $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para proporcionar el compuesto del título (59 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 4,95$ Hz, 1,05 Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,91-6,82 (4H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,89-1,80 (1H, m), 1,70 (2H, c, $J = 6,6$ Hz), 0,98 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

Ejemplo 76. Síntesis de 6-(2-ciclohexiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-ciclohexil-etanol (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD, que se agitó durante 48 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (20 % $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para proporcionar el compuesto del título (26 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,7 Hz), 8,40 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,28-7,24 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92-6,81 (4H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,78-1,67 (7H, m), 1,29-1,19 (4H, m), 1,04-0,96 (2H, m).

Ejemplo 77. Síntesis de 6-(2-ciclopentiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-ciclopentil-etanol (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que se agitó durante 21 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (20 % H₂O/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (23 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, *J* = 4,95 Hz, 1,65 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,92-6,82 (4H, m), 4,03 (2H, t, *J* = 6,75 Hz), 2,00-1,93 (1H, m), 1,88-1,80 (4H, m), 1,68-1,51 (4H, m), 1,23-1,14 (2H, m).

Ejemplo 78. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etanol (2,0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, usando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que se agitó durante 17 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (20 % H₂O/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (33 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, *J* = 4,8 Hz, 1,8 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,92-6,82 (4H, m), 4,07 (2H, t, *J* = 6 Hz), 3,98 (2H, dd, *J* = 11,5 Hz, 4,05 Hz), 3,42 (2H, t, *J* = 11,85 Hz), 1,80-1,74 (3H, m), 1,67 (2H, d, *J* = 12 Hz), 1,44-1,31 (2H, m).

Ejemplo 79. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(tetrahydrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, (tetrahydro-furan-2-il)metanol (2,0eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, usando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que se agitó durante 17 h y que se purificó mediante la HPLC preparativa (20 % H₂O/CH₃CN y H₂O al 30 %/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (7 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,50 (1H, dd, *J* = 4,95 Hz, 1,65 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 7,02 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,91-6,87 (4H, m), 4,34-4,25 (1H, m), 4,06-4,02 (2H, m), 4,00-3,82 (2H, m), 2,16-2,05 (1H, m), 2,03-1,93 (2H, m), 1,83-1,74 (1H, m).

Ejemplo 80. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-fluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(2-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-fluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 4,5 h para obtener el compuesto del título (90 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,88 (1H, d, *J* = 15,9 Hz), 7,62-7,65 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,18 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,09-7,14 (2H, m)

Etapa 2. 3-(2-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona, que se agitó durante 16 h para obtener el compuesto del título (83 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 2H), 4,80 (c, 1H), 3,26 (dd, *J* = 19,5 Hz, 7,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 19,5 Hz, 3,3 Hz, 1H).

Etapa 3. Acetato de 1-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (85 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 2H), 6,97-7,09 (m, 4H), 4,86 (c, 1H), 3,24 (dd, *J* = 19,2 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J* = 19,2 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (91 %).

- 5 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,47-7,56 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

- 10 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (93 %).

- 15 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,47-7,54 (m, 2H), 7,19-7,35 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H).

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

- 20 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 3 h para obtener el compuesto del título (62 %).

- 25 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,64-7,67 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (m, 4H).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 30 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 15 min para obtener el compuesto del título (47 %).

- 35 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,45 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (m, 4H);

MS(m/e, M^+): 430,48.

Ejemplo 81. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-fluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 40 Etapa 1. (E)-3-(3-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

- 45 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3,5-difluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 4 h para obtener el compuesto del título (91 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,10-7,13 (m, 2H).

Etapa 2. 3-(3-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

- 50 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que se agitó durante 16 h para obtener el compuesto del título (86 %).

- 55 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 3H), 6,94 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 4,50 (c, 1H), 3,27 (dd, $J = 19,5$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 19,5$ Hz, 3,3 Hz, 1H).

Etapa 3. Acetato de 1-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

- 60 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (92 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 6,91-6,98 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 4,55 (c, 1H), 3,27 (dd, $J = 19,5$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 19,5$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

- 5 El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (88 %).

- 10 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,48-7,57 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

- 15 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (96 %).

- 20 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,48-7,57 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H).

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1-inden-1-ona

- 25 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3-fluoro-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 3 h para obtener el compuesto del título (71 %).

- 30 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,64-7,68 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,57 (m, 4H).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 35 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 15 min para obtener el compuesto del título (55 %).

- 40 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (m, 4H).

MS(m/e, M^+): 430,48.

Ejemplo 82. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 45 Etapa 1. (E)-3-(2,4-Difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2,4-difluoro-benzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que se agitó durante 4 h para obtener el compuesto del título (90 %).

- 50 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H).

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

- 55 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de (E)-3-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxi-fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que se agitó durante 16 h para obtener el compuesto del título (83 %).

- 60 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H), 7,1 1-7,16 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,79-6,89 (m, 2H), 4,77 (c, 1H), 3,27 (dd, $J = 19,5$ Hz, 6,6 Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 19,5$ Hz, 3,6 Hz, 1H).

Etapa 3. Acetato de 1-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (90 %).

- 5 ^1H NM (300M Hz, CDCl_3) δ 7,51 (s, 1H), 7,12-7,32 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 4,56 (c, 1H), 3,29 (dd, $J = 19,2$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 19,2$ Hz, 3,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

- 10 El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 1-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que se calentó a reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (91 %).

- 15 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,47-7,57 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H), 6,81-6,90 (m, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 5. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

- 20 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de acetato de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (90 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,44-7,56 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,71-6,89 (m, 1H).

- 25 Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (700 mg, 2,1 mmol) obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 3 h para obtener el compuesto del título (70 %).

- 30 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,66-7,69 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,57 (m, 4H).

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 35 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que se agitó durante 15 min para obtener el compuesto del título (52 %).

- 40 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 4,5$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,91-7,01 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (m, 4H);

MS(m/e , M^+) : 448,47.

- 45 Ejemplo 83. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-piridinil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 15 min para obtener el compuesto del título (58 %).

- 50 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,61 (t, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,76 (t, 4H), 4,18 (t, 2H), 6,83 (dd, 1H, $J = 2,4$, 8,1 Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,14 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 0,9$, 7,9 Hz), 7,39 (m, 5H), 7,61 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H, $J = 0,9$, 4,8 Hz).

- 55 MS(m/e , M^+): 412.

Ejemplo 84. Síntesis de 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

- 60 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 3-benzo[b]-tiofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (65 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,61 (t, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 4,12 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H, $J = 2,4$, 8,1 Hz), 7,09 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H, $J = 1,0$, 7,8 Hz);

- 65 MS(m/e , M^+) : 467.

Ejemplo 85. Síntesis de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 5-benzo[1,3]-dioxolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (63 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,59 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 4,15 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (m, 4H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,04$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,39 (m, 5H);

MS(m/e, M^+): 455

Ejemplo 86. Síntesis de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 5-cloro-2-tiofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (71 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,59 (t, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 4,12 (t, 2H), 6,72 (d, 1H, $J = 4,0$), 6,76 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,14 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,52 (m, 3H);

MS(m/e, M^+): 451.

Ejemplo 87. Síntesis de 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 1-metil-1*H*-indol-5-il-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (67 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,58 (t, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,75 (t, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,43 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,02 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,62 (s, 1H);

MS(m/e, M^+): 464

Ejemplo 88. Síntesis de 2-(1*H*-indol-2-il)-6-(2-morfolino-etoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-1*H*-indolil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (73 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,59 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 4,14 (t, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,03 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (m, 5H), 9,89 (s, 1H, -NH);

MS(m/e, M^+): 450.

Ejemplo 89. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 6-morfolino-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (61,7 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,59 (t, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,50 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 3,80 (t, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,54 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,1$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,42 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,13 (s, 1H);

MS(m/e, M^+): 497.

Ejemplo 90. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-1*H*-pirrolil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (76 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,58 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 4,12 (t, 2H), 6,06 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,47-7,56 (m, 5H), 10,2 (s, 1H, -NH);

MS(m/e, M^+): 400.

Ejemplo 91. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de ácido 2-benzofuranil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (72 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,56-7,58 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 3H), 7,44 (s a, 1H), 7,17-7,20 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (m, 4H);

MS(m/e , M^+): 451,51.

Ejemplo 92. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, que se agitó durante 2 h para obtener el compuesto del título (29 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,20-7,13 (3H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 4,12 (3H, t, J = 6,0 Hz), 3,14 (8H, dd, J = 7,5 Hz, 20 Hz), 3,02 (4H, t, J = 4,5 Hz).

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:3) para obtener el compuesto del título (95 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,53 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,57 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-6,80 (4H, m), 4,17 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,19 (4H, d, J = 6,0 Hz), 3,11 (4H, d, J = 6,0 Hz), 3,04 (2H, t, J = 4,5 Hz)

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,86-8,82 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,03 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,02-6,91 (m, 4H), 4,59 (s a, 2H), 3,75-3,52 (m, 10H).

Ejemplo 93. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 1:1) para obtener el compuesto del título (68 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,11 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,83-6,80 (m, 4H), 6,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,93 (3H, s), 3,17-3,09 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 4,5 Hz).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en

lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,11 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,91-6,87 (4H, m), 6,76 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,63 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,99 (3H, s), 3,86 (5H, s a), 3,56 (3H, t, $J = 3,0$ Hz), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,74 (s a, 3H).

Ejemplo 94. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (71 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,26 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,11 (3H, s), 6,99 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,91-6,80 (4H, m), 4,13 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,16-3,09 (m, 8H), 3,01 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,33 (3H, s).

Etapas 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título (97 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,17 (1H, s a), 7,11 (4H, s a), 7,01 (1H, s a), 6,89-6,87 (4H, m), 4,6 (2H, s a), 3,84-3,45 (10H, m), 2,34 (3H, s).

Ejemplo 95. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (94 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,17 (1H, s), 7,01-6,96 (3H, m), 6,91-6,86 (4H, m), 6,81 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,16-3,09 (8H, m), 3,01 (2H, t, $J = 6,0$ Hz).

Etapas 2. Sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,2 (1H, s), 7,2 (3H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,9-6,8 (5H, m), 4,7 (2H, s), 3,9 (3H, s), 3,8-3,5 (10H, m).

Ejemplo 96. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 2 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (73 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,16 (2H, dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,1 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,7 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94-6,84 (1H, m), 6,8 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 4,26 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,10 (1H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,25 (4H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,87 (1H, t, $J = 3,0$ Hz), 2,78 (3H, s), 2,72-2,58 (4H, m)

Etapla 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$) para obtener el compuesto del título (62 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,53 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,75-7,69 (2H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,93-6,85 (3H, m), 4,17 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,29 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,73 (4H, t, $J = 4,5$ Hz).

Etapla 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,84-8,81 (2H, m), 8,72 (1H, s), 8,03-8,01 (2H, m), 7,86 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,30-7,28 (1H, m), 7,17-6,91 (5H, m), 4,89 (4H, s a), 4,73 (2H, s a), 3,86 (4H, s a), 3,56 (2H, s a), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 97. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$) para obtener el compuesto del título (68 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,05-8,04 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,92-6,83 (3H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,29 (4H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,72 (4H, t, $J = 4,5$ Hz).

Etapla 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,15 (1H, s), 7,61 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,91-6,89 (4H, m), 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,66 (2H, s a), 4,06 (3H, s), 4,00-3,77 (6H, m), 3,52 (2H, s a), 3,19 (2H, s a), 2,91 (3H, s).

Ejemplo 98. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$) para obtener el compuesto del título (52 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,20 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,14-7,11 (5H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,88-6,85 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J = 4,5$ Hz), 3,28 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,73 (3H, s), 2,70 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,33 (3H, s).

Etapla 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,25 (1H, s a), 7,16 (1H, s a), 7,11 (3H, s a), 7,02 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,90-6,87 (m, 4H), 4,64 (2H, s a), 3,86 (4H, s a), 3,49 (2H, s a), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,66 (4H, s a).

Ejemplo 99. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1, 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il] etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$) para obtener el compuesto del título (71 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,22-7,15 (2H, m), 7,01 -6,80 (7H, m), 4,14 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,28 (4H, t, $J = 4,5$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,79 (3H, s), 2,71 (4H, t, $J = 6,0$ Hz).

Etapla 2. Sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,16-7,12 (2H, m), 7,01-6,86 (7H, m), 4,64 (2H, s a), 3,88 (3H, s), 3,75 (4H, s a), 3,50 (2H, s a), 3,17 (2H, s a), 2,91 (s, 3H), 1,72 (2H, s a).

Ejemplo 100. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 4-(2-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 2 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexanos} = 1:3$) para obtener el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,21-7,11 (3H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 6,83-6,76 (1H, m), 4,11-3,99 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,10-2,16 (7H, m), 1,44 (9H, s), 1,28-1,17 (2H, m).

Etapla 2. 6-(2-(Piperidin-4-il)etoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluoro-fenil)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(2-(2-bromo-3-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo (700 mg, 1,4 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH_2Cl_2 se adicionó TFA (20 eq, 27 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 . La mezcla se basificó con NaOH 3 N acuoso. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título (99 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,21-7,11 (3H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 6,83-6,76 (1H, m), 4,05-3,94 (2H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 2,82-2,65 (2H, m), 2,10-2,16 (7H, m).

Etapa 3. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona de *t*-butilo (211 mg, 1,2 eq, 1,03 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0 °C se adicionó trietilamina (1,5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (58 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,22-7,11 (3H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,82-6,76 (1H, m), 4,18-4,03 (2H, m), 3,8 (2H, d, *J* = 12 Hz), 2,8 (3H, s), 2,7 (2H, t, *J* = 11 Hz), 1,80-1,67 (5H, m), 1,38-1,17 (2H, m).

Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 6-metoxipiridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (59 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,06 (1H, s), 7,50 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,91 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 6,81 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 6,71 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,07 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,93 (3H, s), 3,83 (2H, t, *J* = 12,0 Hz), 2,79 (3H, s), 2,67 (2H, t, *J* = 1,05 Hz), 1,89-1,79 (5H, m), 1,48-1,38 (2H, m).

Etapa 5. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,11 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,94-6,84 (3H, m), 6,80 (2H, dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 4,07 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,01 (3H, s), 3,82 (2H, td, *J* = 3,0 Hz, 12,0 Hz), 2,78 (3H, s), 2,67 (2H, t, *J* = 11 Hz), 1,89-1,73 (7H, m).

Ejemplo 101. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-onaEtapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (79 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,53 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,04-7,63 (4H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 6,95-6,84 (3H, m), 4,10 (2H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,84 (2H, t, *J* = 12,0 Hz), 2,79 (3H, s), 2,68 (2H, t, *J* = 10,5 Hz), 1,90-1,81 (5H, m), 1,47-1,41 (2H, m).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,91-8,80 (1H, m), 8,75 (1H, s), 8,02 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,86 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,02-6,85 (5H, m), 4,12 (2H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,85-3,82 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,69 (2H, t, *J* = 11 Hz), 2,05-1,70 (7H, m).

Ejemplo 102. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 M Hz) δ 7,22-7,12 (2H, m), 7,01-6,78 (7H, m), 4,08 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,80-3,66 (5H, m), 2,78 (3H, s), 2,67 (2H, t, $J = 12,0$ Hz), 1,89-1,78 (5H, m), 1,42-1,39 (2H, m).

Ejemplo 103. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (66 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,16 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,15-7,11 (5H, m), 6,98 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,95-6,87 (2H, m), 6,81-6,76 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,82 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,78 (3H, s), 2,68 (2H, t, $J = 11,3$ Hz), 2,33 (3H, s), 1,97-1,67 (5H, m), 1,41-1,29 (2H, m).

Ejemplo 104. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 4-(3-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(3-hidroxipropil)-piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que se agitó durante 2 h y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/ CH_2Cl_2 = 1:1) para obtener el compuesto del título (48 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,87 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,50-3,40 (4H, m), 2,56 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,51-2,35 (7H, m), 2,09-1,95 (2H, m).

Etapa 2. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (39 %).

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (42 mg, 0,1 mmol) obtenido en la Etapa 2 en CH_2Cl_2 se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 1,0 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3 N. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (40 mg, 1,2 eq, 0,1 mmol) obtenida en la Etapa 3 en CH_2Cl_2 a 0 °C se adicionó trietilamina (1,5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 . La mezcla se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (53 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 8,53 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,87 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,46 (4H, s), 2,56 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,51-2,35 (7H, m), 2,09-1,95 (2H, m).

Etapla 5. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 8,85 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,73 (1H, s), 8,04 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,87-7,80 (1H, m), 7,24-6,94 (6H, m), 4,93 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,23 (4H, s a), 3,60-3,20 (m, 6H), 2,76 (3H, s a), 2,55 (2H, s a).

Ejemplo 105. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-*p*-olil-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (75 %).

Etapla 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-*p*-tolil-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24 mg, 0,04 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 0,6 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3 N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapla 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona (30 mg, 1,2 eq, 0,063 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0 °C se adicionó trietilamina (11 ml, 1,5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (4,0 ml, 1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (17 mg, 74 % para 2 etapas).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,23-7,17 (1H, m), 7,17-7,07 (4H, m), 6,99-6,79 (5H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,52-3,40 (4H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,48-2,39 (5H, m), 2,33 (3H, s), 2,06-1,95 (4H, m).

Etapla 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,72-7,70 (1H, m), 7,5 (1H, c, J = 4,5 Hz), 7,13-7,08 (4H, m), 7,00-6,83 (4H, m), 4,29-4,15 (5H, m), 3,75 (2H, s a), 3,55 (2H, s a), 3,22 (2H, s a), 2,77 (2H, s a), 2,50 (2H, s a), 2,33 (3H, s), 2,04-2,02 (2H, m).

Ejemplo 106. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 4-(3-(2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título.

Etapla 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (96 mg, 0,2 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 2,4 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3 N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona (70 mg, 1,2 eq, 0,1 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0 °C se adicionó trietilamina (1,5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (47 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,26-7,18 (2H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,85-6,79 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,89 (3H, s), 3,27-3,21 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,65-2,51 (6H, m), 2,03-1,97 (2H, m).

Etapa 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 7,2-7,1 (3H, m), 7,0 (2H, d, J = 12 Hz), 6,9 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,9-6,8 (2H, m), 4,2 (2H, m), 3,9 (3H, s), 3,9-3,8 (2H, m), 2,9 (3H, s), 2,1-2,0 (4H, m), 1,7-1,5 (2H, m), 1,3-1,2 (4H, m).

Ejemplo 107. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinil-borónico y que se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título.

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,2 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 3,0 mmol). Tras agitar durante 1,5 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3 N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona (90 mg, 1,2 eq, 0,2 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0 °C se adicionó trietilamina (1,5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (20 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 300M Hz) δ 7,22-7,08 (3H, m), 6,98-6,76 (6H, m), 4,08 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,89 (3H, s), 3,34-3,19 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,63-2,52 (6H, m), 2,05-1,99 (2H, m).

Etapa 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1*H*-inden-1-ona

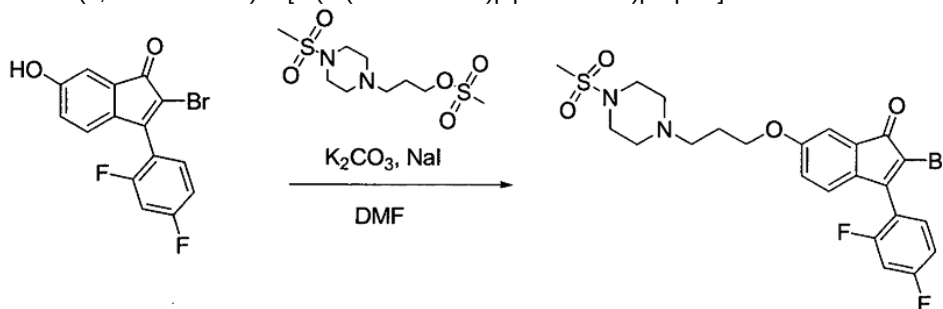
El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida

en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300M Hz) δ 7,6-7,5 (1H, m), 7,2-7,1 (3H, m), 7,1-7,0 (2H, m), 6,9 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,9-6,8 (1H, m), 4,2 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,0 (3H, s), 3,9-3,8 (2H, m), 3,3-3,2 (2H, s), 3,1-3,0 (2H, m), 2,9 (3H, s), 2,5-2,4 (2H, m), 2,1-2,0 (4H, m).

Ejemplo 108. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapla 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)propoxi]-1*H*-inden-1-ona



A una solución de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (500 mg, 1,48 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 82 en DMF se adicionó K_2CO_3 (3 eq), metanosulfonato de 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo (669 mg, 2,23 mmol, 1,5 eq) y NaI (0,3 eq) secuencialmente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 % / CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (66 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 1,98 (m, 2H), 2,57 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,51 (m, 1H).

Etapla 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-7-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (76 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 1,97 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,11 (m, 4H), 7,20 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,26 (m, 1H).

Ejemplo 109. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (77 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 1,98 (m, 2H), 2,58 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H, $J = 0,7, 8,7$ Hz), 6,82 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,31 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 8,06 (dd, 1H, $J = 0,7, 2,4$ Hz).

Ejemplo 110. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (77 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 1,98 (m, 2H), 2,58 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (m, 2H).

Ejemplo 111. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (83 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,03 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,32 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 112. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 82 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietyl)morfolina para obtener el compuesto del título (65 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 3,00 (t, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,68 (m, 1H).

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (70 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 4,13 (t, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,13 (m, 5H), 7,28 (m, 1H).

Ejemplo 113. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (67 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 3,01 (t, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 6,69 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,85 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,32 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,7$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

Ejemplo 114. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (74 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 3,00 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (m, 1H).

Ejemplo 115. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (74 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 3,03 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz)

5 Ejemplo 116. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se repitió excepto por el uso de metanosulfonato de 2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etilo en lugar de metano-sulfonato de 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo para obtener el compuesto del título (65 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 7,47-7,54 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (m, 4H).

15 Etapas 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (73 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CD_3OD): δ 7,28 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 5H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,78-6,83 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

25 Ejemplo 117. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

30 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68 %).

35 RMN de ^1H (200M Hz, CD_3OD): δ 8,07 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (m, 4H)

Ejemplo 118. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

40 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68 %).

45 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97-7,03 (m, 4H), 6,79-6,85 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (m, 4H).

Ejemplo 119. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

50 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (71 %).

55 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 3H), 6,85 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,72 (m, 4H).

60 Ejemplo 120. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metil-sulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se repitió excepto por el uso de metanosulfonato de 2-[4-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]etilo en lugar de metano-sulfonato 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo para obtener el compuesto del título (63 %).

- 5 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 7,47-7,54 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,96-7,11 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,60-2,66 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 1H), 1,33-1,46 (m, 2H).

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

- 10 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68 %).

- 15 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,06-7,15 (m, 5H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,76-6,82 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,34-1,44 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 121. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

- 25 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68 %).

- 30 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 6,78-6,88 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 122. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

- 35 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68 %).

- 40 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,94-7,02 (m, 4H), 6,76-6,86 (m, 3H), 4,05 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 1,84-1,89 (m, 2H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 123. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

- 45 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (70 %).

- 50 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 1,79-2,04 (m, 4H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,35-1,46 (m, 2H).

- 55 Ejemplo 124. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)-etoxi}-1*H*-inden-1-ona

- 60 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se repitió excepto por el uso de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en lugar de metanosulfonato de 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo, no adicionando NaI y que se agitó a 70 °C durante 4 h para obtener el compuesto del título (68 %).

- 65 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,57 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 4,12 (t, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,51 (m, 1H)

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (80 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,13 (m, 5H), 7,56 (m, 1H).

Ejemplo 125. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (81 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,59 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 6,69 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,83 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 126. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

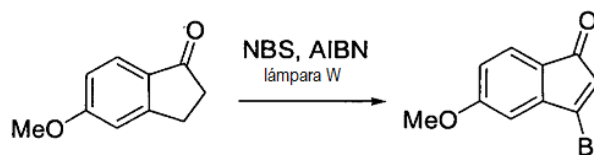
El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (81 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,58 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,58 (m, 1H).

Ejemplo 127. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (85 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 2,60 (t, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 4,18 (t, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 8,32 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

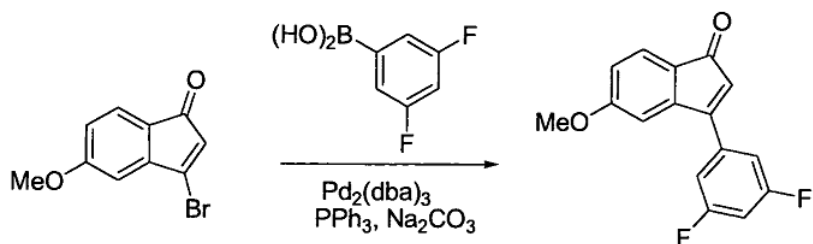
Ejemplo 128. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-onaEtapa 1. 3-Bromo-5-metoxi-1*H*-inden-1-ona

5-Metoxi-1*H*-indan-1-ona (1,3 g, 8,01 mmol) se colocó en un matraz y se disolvió en CCl_4 (10 ml). A la solución resultante, se adicionaron NBS (3,14 g, 17,62 mmol) y AIBN (394 mg, 2,40 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 3 h, mientras que es irradiada por una lámpara de tungsteno (375W). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó trietilamina (4,05 g, 40,05 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada extraída con CH_2Cl_2 (20 ml x3). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (1,55 g, 80 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3): δ 3,89 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz);

MS(m/e , M^+): 239

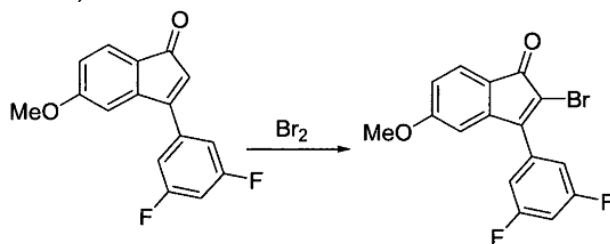
Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-metoxi-1*H*-inden-1-ona



A un vial de reacción, se adicionaron secuencialmente 3-bromo-5-metoxi-1H-inden-1-ona (1,5 g, 6,27 mmol) obtenida en la Etapa 1, ácido 3,5-difluorofenilborónico (1,19 g, 7,52 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (284 mg, 0,31 mmol), PPh_3 (329 mg, 1,25 mmol), Na_2CO_3 2 M (7,84 ml, 15,68 mmol) y éter dimetílico de etilenglicol (15 ml). El vial de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto Celite. La solución se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:10) para proporcionar el producto deseado (1,12 g, 65 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 3,87 (s, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,94 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,51 (d, 1H $J = 8,0$ Hz); MS(m/e, M^+): 272

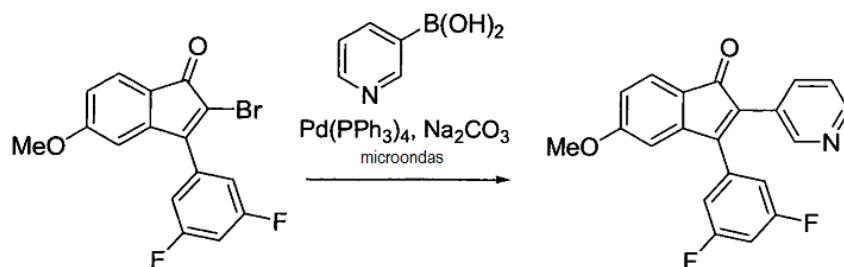
Etapa 3. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-ona



A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-ona (810 mg, 2,98 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C, se adicionó gota a gota una solución de Br_2 (571 mg, 3,57 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 /hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,0 g, 95 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz);

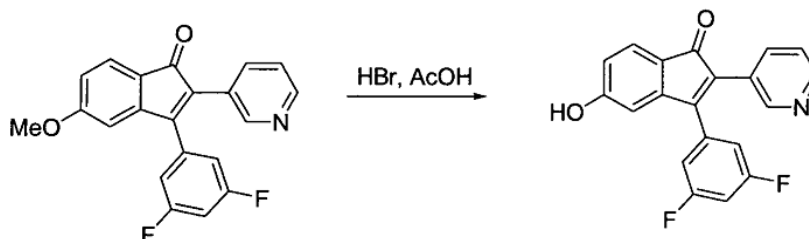
Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona



A un vial de reacción de microondas, se adicionaron secuencialmente 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-ona (300 mg, 0,85 mmol) obtenida en la Etapa 3, ácido 3-piridinilborónico (126 mg, 1,03 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,043 mmol), Na_2CO_3 3M (0,85 ml, 1,44 mmol) y dioxano (5 ml). El vial de reacción se colocó en un reactor de microondas y se irradió a 150 °C durante 10 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se secó sobre MgSO_4 . La mezcla se filtró a través de un lecho corto Celite mientras que se enjuaga con EtOAc y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:3) para proporcionar el producto deseado (220 mg, 75 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 3,88 (s, 3H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,74 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,0$ Hz), 6,89 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,0$ Hz), 8,42 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,52 (dd, 1H, $J = 1,7, 4,8$ Hz); MS(m/e, M^+): 349

5 Etapa 5. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona



10 A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (210 mg, 0,60 mmol) obtenida en la Etapa 4 en AcOH (6 ml), se adicionó HBr (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH 3 N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante la recristalización con CH_2Cl_2 /hexanos para proporcionar el producto deseado (200 mg, 99 %).

15 RMN de ^1H (300M Hz, DMSO) δ 6,58 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,68 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,9$ Hz), 7,18 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 8,35 (m, 1H), 8,49 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,9$ Hz); MS(m/e, M^+): 335

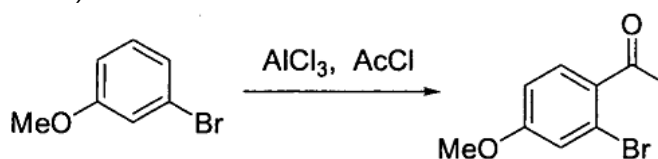
Etapa 6. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

20 A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (60 mg, 0,18 mmol) obtenida en la Etapa 5 en DMF (2 ml), se adicionó K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (50 mg, 0,27 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Los extractos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 68 %).

25 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 2,57 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 3,74 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,69 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,0$ Hz), 6,89 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,68 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,0$ Hz), 8,42 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,52 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,9$ Hz); MS(m/e, M^+): 448

30 Ejemplo 129. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 1-(2-Bromo-4-metoxifenil)etanona

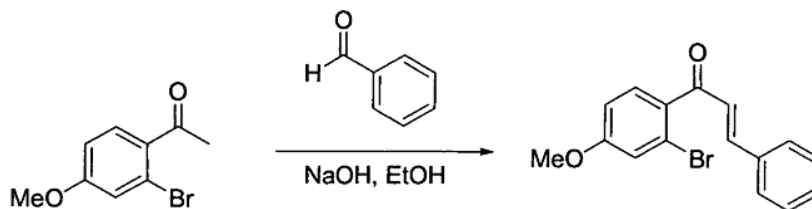


35 Un matraz de fondo redondo, se cargaron cloruro de acetilo (4,20 g, 53,56 mmol, 1 eq), AlCl_3 (7,13 g, 53,56 mmol, 1 eq) y disulfuro de carbono (80 ml). A la mezcla se adicionó gota a gota una solución de 3-bromoanisol (9,75 g, 52,13 mmol) en disulfuro de carbono (20 ml) y se agitó durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua helada (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Los extractos se lavaron con H_2O , salmuera y NaOH 1 N (30 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:10) para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 51 %).

40 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (s a. 1H), 6,76 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

45

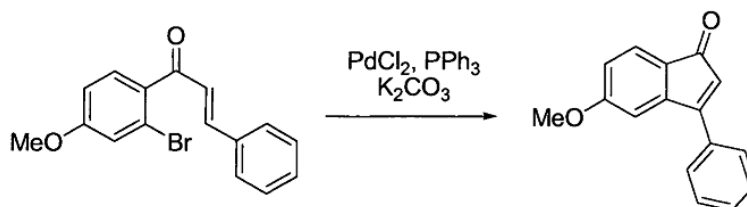
Etapa 2. (E)-1-(2-Bromo-4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona



A una solución de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona (6,2 g, 27,06 mmol) obtenida en la Etapa 1 en EtOH (50 ml) a 0 °C se adicionó solución NaOH acuoso secuencialmente (8,12 ml, 81,19 mmol, 3 eq) y benzaldehído (3,3 ml, 32,48 mmol, 1,2 eq). Tras agitar durante 4 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H₂O y se neutralizó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml x3). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (6 g, 70 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,54-7,59 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H).

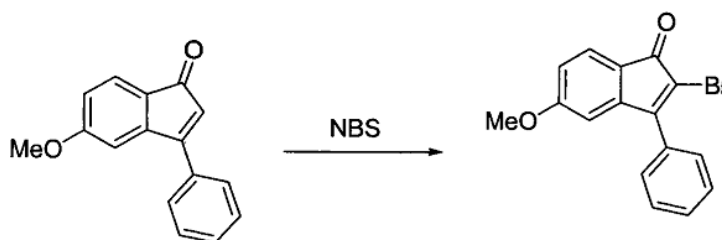
Etapa 3. 5-Metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona



A una solución de (E)-1-(2-bromo-4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (6,0 g, 18,91 mmol) obtenida en la Etapa 2 en DMF (15 ml) se adicionó PPh₃ (1,46 g, 5,68 mmol, 0,3 eq), K₂CO₃ (5,23 g, 37,83 mmol, 2 eq) y PdCl₂ (335 mg, 1,89 mmol, 0,1 eq). El vial de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto Celite. La solución se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:5) para proporcionar el producto deseado (2,8 g, 63 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,61-7,64 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 4H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 4. 2-Bromo-5-metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona



5-Metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona (2,8 g, 11,85 mmol) obtenida en la Etapa 3 se colocó en un matraz y se disolvió en CCl₄ (20 ml). A la solución resultante, se adicionaron NBS (2,53 g, 14,22 mmol, 1,2 eq) y AIBN (280 mg, 10 % en peso). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con Na₂S₂O₃ saturado (20 ml) se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (2,45 g, 66 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,2-7,64 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 4H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,01, 2,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 5. 5-Metoxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (72 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 3,3$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,1$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 6,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

5 Etapa 6. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-metoxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (93 %).

10 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H) 6,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

15 Etapa 7. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (72 %).

20 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,1 Hz 1H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,72 (dd, $J = 5,4$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,56 (m, 4H); MS(m/e, M^+): 412

25 Ejemplo 130. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona

25 Etapa 1. 5-Metoxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 4-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (74 %).

30 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,49 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H).

35 Etapa 2. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-metoxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (88 %).

40 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,49 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H).

45 Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (70 %).

50 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 8,48-8,50 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 6,71-6,74 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,55 (m, 4H); MS(m/e, M^+): 412

55 Ejemplo 131. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

55 Etapa 1. 5-Metoxi-3-fenil-2-(p-tolil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido p-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (70 %).

60 RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,53 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 7,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,3 Hz, 2H), 6,67 (dd, $J = 2,1$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) 3,83 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

65

Etapa 2. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-metoxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (90 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 7,5$ Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 7,06 (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,6 Hz, 2H), 6,63 (dd, $J = 3,6$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,31 (s, 3H).

Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 5-hidroxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (78 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 2H), 6,64-6,69 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,26 (s, 3H); MS(m/e , M^+): 425

Ejemplo 132. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-onaEtapa 1. 2-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-Metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por el uso de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metilfenil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que se agitó durante 10 min para obtener el compuesto del título (65 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,54 (dd, $J = 4,8$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 2. 2-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

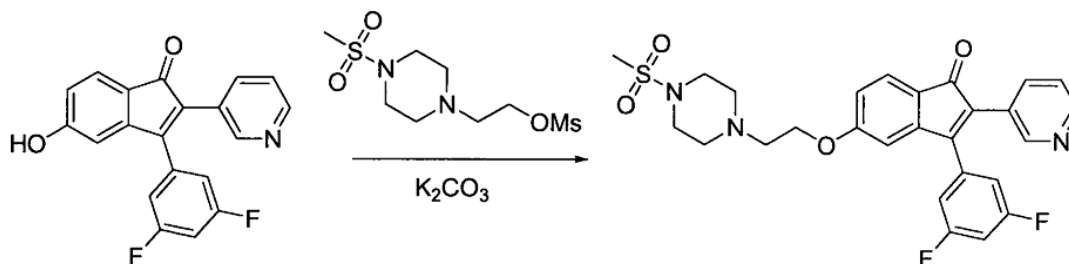
El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (88 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 4,8$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)

Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (71 %).

RMN de ^1H (300M Hz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); MS(m/e , M^+): 443

Ejemplo 133. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (60 mg, 0,18 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 128 en DMF (2 ml), se adicionaron K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) y éter de 2-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)etílico de metilsulfonilo (77 mg, 0,27 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Los extractos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 69 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 2,68 (t, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,26 (t, 4H), 4,13 (t, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 2,1, 8,1 Hz), 6,90 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,0), 7,69 (dd, 1H, J = 1,7, 8,0 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,1 Hz) 8,52 (dd, 1H, J = 1,7, 4,9 Hz); MS(m/e, M⁺): 525

Ejemplo 134. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por el uso de 5-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (78 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 8,45 (dd, J = 5,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 4,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (m, 4H); MS(m/e, M⁺): 489

Ejemplo 135. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(p-tolil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por el uso de 5-hidroxi-3-fenil-2-(p-tolil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 131 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (73 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 5,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,28 (s, 3H); MS(m/e, M⁺): 502

Ejemplo 136. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por el uso de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 132 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (76 %).

RMN de ¹H (300M Hz, CDCl₃) δ 7,53 (dd, J = 7,5 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); MS(m/e, M⁺): 489

Ejemplo Experimental

Ejemplo experimental 1: Efectos de los derivados de indenona de la invención en la diferenciación de osteoblastos

Para examinar los efectos de los derivados de indenona de la invención en la diferenciación y activación de los osteoblastos, se observaron la actividad y expresión de fosfatasa alcalina (ALP), un marcador para la diferenciación de los osteoblastos y la formación del nódulo óseo usando células similares a los osteoblastos derivadas de un ratón, MC3T3-E1 (ATCC, Japón) o células preosteoblásticas primarias derivadas de la bóveda craneal de ratón.

Las células MC3T3-E1 se sembraron en un medio que contenía factores osteogénicos (OF) tales como ácido ascórbico y β-glicerofosfatos (b-GP), y se adicionó cada compuesto de los Ejemplos al mismo a una concentración de 0,1, 1 y 10 μM. Las células se incubaron durante 6 días (células MC3T3-E1) o 7 días (células preosteoblásticas primarias derivadas de la bóveda craneal de ratón) en una incubadora de CO₂ a 37 °C. Luego, el medio de cultivo se reemplazó por un medio recién preparado junto con el compuesto de prueba cada dos o tres días. En el último día, el medio se centrifugó para eliminar el sobrenadante y las células se lavaron con PBS. Las células lavadas se sometieron a un tratamiento de congelación-descongelación de 3 ciclos usando un congelador a -70 °C para permitir que las enzimas se eluyeran en una solución reguladora de lisis. La proteína lisada se cuantificó, seguida de la medición de la actividad de ALP usando 4-nitrofenilfosfato. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Además, se ensayó un grupo tratado solamente con DMSO u OF en cuanto a las actividades de ALP a modo comparativo. El grupo tratado solamente con DMSO no mostró ninguna actividad de ALP. Además, el grupo tratado solamente con OF mostró una actividad de ALP, que fue inferior a la del grupo tratado con el compuesto de la invención junto con OF. Por el contrario, un grupo tratado con el compuesto de la invención junto con OF mostró

más del 100 % de actividad, en base a la actividad de ALP del grupo tratado solamente con OF, siendo la actividad dependiente de la concentración del compuesto.

Mientras tanto, se evaluó la formación del nódulo óseo que implica la osteogénesis usando el método de tinción con rojo-S de Alizarin, en el que se produjo la coloración debido a la reacción del calcio acumulado, así como la coloración debida a la reacción con arenazo III por medio de la medición del valor de absorbancia. Como resultado de ello, las células rojas formadas mediante la reacción con rojo-S de alizarin fueron en menor grado para el grupo tratado solamente con OF, mientras que se observó un aumento notable de las células rojas para el grupo tratado con el compuesto de la invención y OF, siendo el grado de aumento dependiente de la concentración del compuesto tratado. En los resultados de absorbancia, los grupos tratados con los compuestos de la invención mostraron más del 100 %, en base al grupo tratado solamente con OF, siendo la absorbancia dependiente de la concentración del compuesto tratado.

Ejemplo experimental 2: Efectos de los derivados de indenona en la formación y actividad de las células osteoclasticas

Para investigar los efectos de los derivados de indenona en la formación osteoclastica, se midió la actividad de TRAP (fosfatasa ácida resistente a tartrato) usando células de médula ósea primarias de ratón y células Raw264.7 (TIB-71TM, ATCC, EE.UU.).

El RANKL (activador de receptor de ligando B NF- κ), que es esencial para las células de médula ósea primarias de ratón y las células Raw264.7, es conocido por controlar la diferenciación de las células osteoclasticas. Para evaluar los efectos inhibidores del derivado de indenona en células osteoclasticas, se efectuaron la tinción y la medición de TRAP de la actividad de TRAP el quinto día después del tratamiento con el derivado de indenona de la invención a varias concentraciones de 0,1, 1, 10 y 100 μ M junto con RANKL. Los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo Nº	Actividad		Ejemplo Nº	Actividad		Ejemplo Nº	Actividad		Ejemplo Nº	Actividad	
	ALP ¹⁾	TRAP ²⁾		ALP ¹⁾	TRAP ²⁾		ALP ¹⁾	TRAP ²⁾		ALP ¹⁾	TRAP ²⁾
01	455	61	33	65	60	65	19	3	97	179	35
02	221	48	34	78	42	66	70	7	98	146	18
03	216	60	35	79	51	67	116	44	99	212	12
04	128	29	36	224	98	68	164	31	100	185	118
05	44	48	37	80	66	69	72	47	101	216	105
06	63	47	38	77	88	70	19	2	102	220	20
07	-	-	39	92	45	71	19	2	103	209	91
08	-	-	40	291	63	72	58	29	104	124	123
09	87	37	41	329	145	73	150	41	105	99	86
10	172	53	42	-	-	74	206	57	106	133	88
11	649	10	43	125	22	75	-	-	107	286	64
12	365	46	44	710	39	76	-	-	108	111	4
13	151	60	45	192	98	77	-	-	109	177	4
14	131	45	46	107	4	78	187	86	110	207	43
15	65	57	47	-	-	79	110	82	111	117	27
16	713	76	48	67	65	80	74	75	112	70	32
17	236	32	49	37	14	81	116	61	113	217	41
18	349	39	50	-	-	82	178	84	114	286	59
19	220	36	51	33	22	83	18	10	115	199	36
20	283	54	52	50	12	84	-	-	116	71	43
21	130	23	53	27	14	85	77	76	117	98	70
22	169	47	54	62	30	86	77	74	118	311	70
23	162	41	55	129	62	87	71	82	119	170	74
24	121	106	56	71	2	88	-	-	120	169	110
25	105	77	57	62	2	89	-	-	121	207	111
26	79	79	58	19	16	90	63	81	122	203	54
27	75	83	59	254	12	91	67	71	123	164	90
28	134	100	60	19	2	92	262	90	124	-	-
29	84	84	61	113	67	93	155	87	125	63	77
30	150	67	62	90	47	94	109	51	126	73	66
31	-	-	63	53	2	95	203	76	127	55	61
32	-	-	64	34	16	96	152	119			

1) Actividad de ALP – Células MC3T3E1 tratadas con 10 μ M del compuesto del Ejemplo 1 y OF.
2) Actividad de TRAP – Células Raw264.7 tratadas con 10 μ M del compuesto del Ejemplo 1 y RANKL.

En la Tabla 1, la actividad de ALP se refiere a la actividad osteoclástica que implica la osteogénesis, de la cual el valor más alto indica el compuesto de tratamiento que es más eficaz y la actividad de TRAP significa la actividad osteoclástica que facilita la resorción ósea, de la cual el valor más bajo indica el compuesto tratado que es más eficaz.

Como se muestra en la Fig. 1, los efectos inhibidores de los compuestos en la resorción ósea por las células osteoclásticas son dependientes de la concentración del compuesto tratado.

Ejemplo experimental 3: Efectos de los derivados de indenona en la osteogénesis *in vivo*

La formación ósea se regula por la vía de la síntesis de la matriz ósea formada en la diferenciación de las células osteoclásticas. Para evaluar los efectos de los derivados de indenona de la presente invención en la osteogénesis, se dejó al descubierto el cráneo de rata SD en un tamaño de 6 mm de diámetro y la esponja de colágeno del mismo, se trató con 0,5 mg del compuesto del Ejemplo 1, tras lo que se suturó la epidermis. Dos semanas después, la rata se sacrificó y el cráneo se extrajo para observar la formación ósea usando micro-CT. Además, se observaron el cráneo tratado con un vehículo como control y el cráneo tratado con 2 µg de BMP-2, que facilita la formación ósea, como control positivo, de acuerdo con los mismos procedimientos.

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Como se muestra en la Fig. 2, los derivados de indenona de la presente invención son eficaces en la formación ósea, en comparación con los controles.

Ejemplo experimental 4: Efectos de los derivados de indenona en la resorción ósea *in vivo*

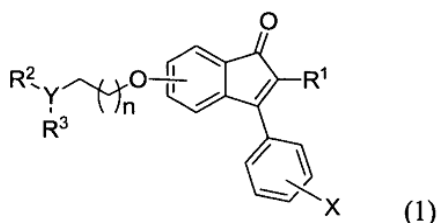
La mayor parte de la eficacia farmacológica de los agentes terapéuticos para la osteoporosis se ha evaluado usando un animal, antes que un ser humano. Particularmente, como animal modelo para la osteoporosis que se produce después de la menopausia, se han usado ratas hembras ovariectomizadas por su similitud con las mujeres después de la menopausia. Para examinar los efectos de los derivados de indenona en la resorción ósea, se sometieron ratas SD hembras y ratones DDY hembras a una ovariectomía. Tras anestesiarse a las ratas o los ratones inyectando abdominalmente 25 mg/kg de pentobarbital sódico (Choongwae pharma corporation), se rasó el pelaje de la región abdominal y se esterilizó la zona de operación. Se cortaron aproximadamente 1,5 cm de piel abdominal, músculo abdominal y peritoneo por el medio en condiciones asépticas, y se dejó el ovario al descubierto, tras lo que se extirparon tanto el ovario izquierdo como el derecho después de la ligadura de los oviductos usando hilos de seda. A continuación, se suturaron el peritoneo, el músculo abdominal y la piel con hilos de seda. El grupo de simulación, los animales operados como las ratas ovariectomizadas a excepción de la extirpación de los ovarios, se empleó para comparar los efectos.

Para examinar si el derivado de indenona tiene efecto en modelos de osteoporosis, se administró el compuesto del Ejemplo 1 oralmente una vez al día durante 4 semanas a varias concentraciones, tras lo que se analizó la densidad ósea, usando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución (explore Locus scanner, GE Health Care, EE.UU.; resolución de exploración: 45 µm).

Como se muestra en las FIG. 3A y 3B, las densidades óseas reducidas mediante la ovariectomía aumentaron significativamente mediante la administración durante 4 semanas del derivado de indenona del Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de indenona de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que,

n es 0, 1 o 2;

X es uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalcoxi C₃₋₈;

R¹ es arilo C₆₋₁₀ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CF₃, -CN, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R⁴, -S(O₂)R⁴, -S(O₂)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ y -NR⁴C(O)R⁵, siendo cada R⁴ y R⁵ independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y es CH, N, N⁺(-alquilo C₁₋₆) o N⁺(-O⁻); y

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o están condensados junto con Y para formar cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

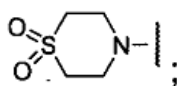
en la que el arilo C₆₋₁₀ de R² y R³, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros son cada uno independientemente y están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo, -CF₃, -CN, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R⁴, -S(O₂)R⁴, -S(O₂)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ y -NR⁴C(O)R⁵, siendo cada R⁴ y R⁵ independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es arilo C₆ que está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C₁₋₆ o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C₁₋₆.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es fenilo sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² y R³ están condensados junto con Y para formar el grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con -S(O₂)R⁴, siendo R⁴ alquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² y R³ están condensados junto con Y para formar morfolinilo;



o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con -S(O₂)CH₃.

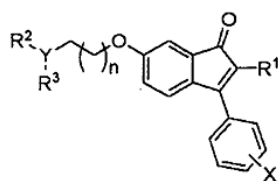
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente entre hidrógeno y halógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que X es hidrógeno, 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1 o 2.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CH o N.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que es un derivado de indenona de fórmula (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(1a)

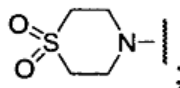
en la que, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1.

5 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R¹ es arilo C₆ que está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C₁₋₆, o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre halógeno y alcoxi C₁₋₆.

10 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R¹ es fenilo que está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con al menos uno seleccionado entre flúor y metoxi.

15 13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R² y R³ están condensados junto con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, que no está sustituido o está sustituido con -S(O₂)R⁴, siendo R⁴ alquilo C₁₋₆.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R² y R³ están condensados junto con Y para formar morfolinilo;



o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con -S(O₂)CH₃.

20 15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que X es uno o más sustituyentes introducidos en posición *orto*, *meta* o *para* del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente entre hidrógeno y halógeno.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que X es hidrógeno, 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

25 17. El compuesto de la reivindicación 1, que es un derivado de indenona seleccionado entre los compuestos que se enumeran a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 2) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 30 3) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 4) 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzamida;
- 5) 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrilo;
- 6) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 7) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 35 8) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona;
- 9) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 10) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 11) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1H-inden-1-ona;
- 12) 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrila;
- 40 13) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 14) *N*-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-fenil)acetamida;
- 15) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 17) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 18) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 45 19) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 20) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-aminofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 21) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 22) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 23) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 50 24) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 26) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluoro-fenil)-1H-inden-1-ona;
- 27) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 28) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 55 29) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1H-inden-1-ona;
- 30) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 31) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1H-inden-1-ona;

- 32) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 33) 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis (4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
 34) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
 35) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
 5 36) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 37) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
 38) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona;
 39) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
 40) yoduro de 4-metil-4-(2-([2-(1-metilpiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-io;
 10 41) yoduro de 1-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il}piridin-1-io;
 42) 4-oxido-4-(2-([1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-io;
 43) 4-oxido-4-(2-([2-(1-oxidopiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-il]oxi)etil)morfolin-4-io;
 44) 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 15 46) 6-(2-(morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 47) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona;
 48) 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
 49) 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
 50) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona;
 20 51) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
 52) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
 53) 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
 54) 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona;
 55) 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 25 56) 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 57) 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 58) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 59) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 60) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 30 61) 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 62) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 63) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 64) 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 65) 6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 35 66) 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 67) 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 68) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 69) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 70) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 40 71) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 72) 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 75) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentiloxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 45 76) 6-(2-ciclohexiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 77) 6-(2-ciclopentiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 78) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona;
 79) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-((tetrahidro-furan-2-il)metoxi)-1*H*-inden-1-ona;
 80) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 50 81) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 83) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1*H*-inden- 1-ona;
 84) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 85) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 55 86) 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 87) 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 88) 2-(1*H*-indol-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 89) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 90) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-inden-1-ona;
 60 91) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 92) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 93) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
 94) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 95) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
 65 96) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi]-1*H*-inden-1-ona;

- 98) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 99) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 100) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 101) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 103) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 104) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 105) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 106) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 107) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 108) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 109) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 110) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 111) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 112) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 115) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 116) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 117) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 118) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 119) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 120) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 121) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 123) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 124) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 125) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 126) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 127) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 128) 3-(3,5-difluorofenil)-5-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 129) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 130) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona;
 131) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
 132) 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
 133) 3-(3,5-difluorofenil)-5-{2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 134) 5-{2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 135) 5-{2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-3-fenil-2-7-tolil-1*H*-inden-1-ona y
 136) 5-{2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona.

18. El compuesto de la reivindicación 1, que es un derivado de indenona seleccionado entre los compuestos que se enumeran a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 45) 6-{2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 74) 6-{2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona; y
 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona.

19. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad ósea, que comprende el compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 como un principio activo.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que la enfermedad ósea se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, trastorno de crecimiento óseo, fracturas óseas, enfermedad periodontal, enfermedad de Paget, carcinoma metastático y artritis reumatoide.

FIG. 1

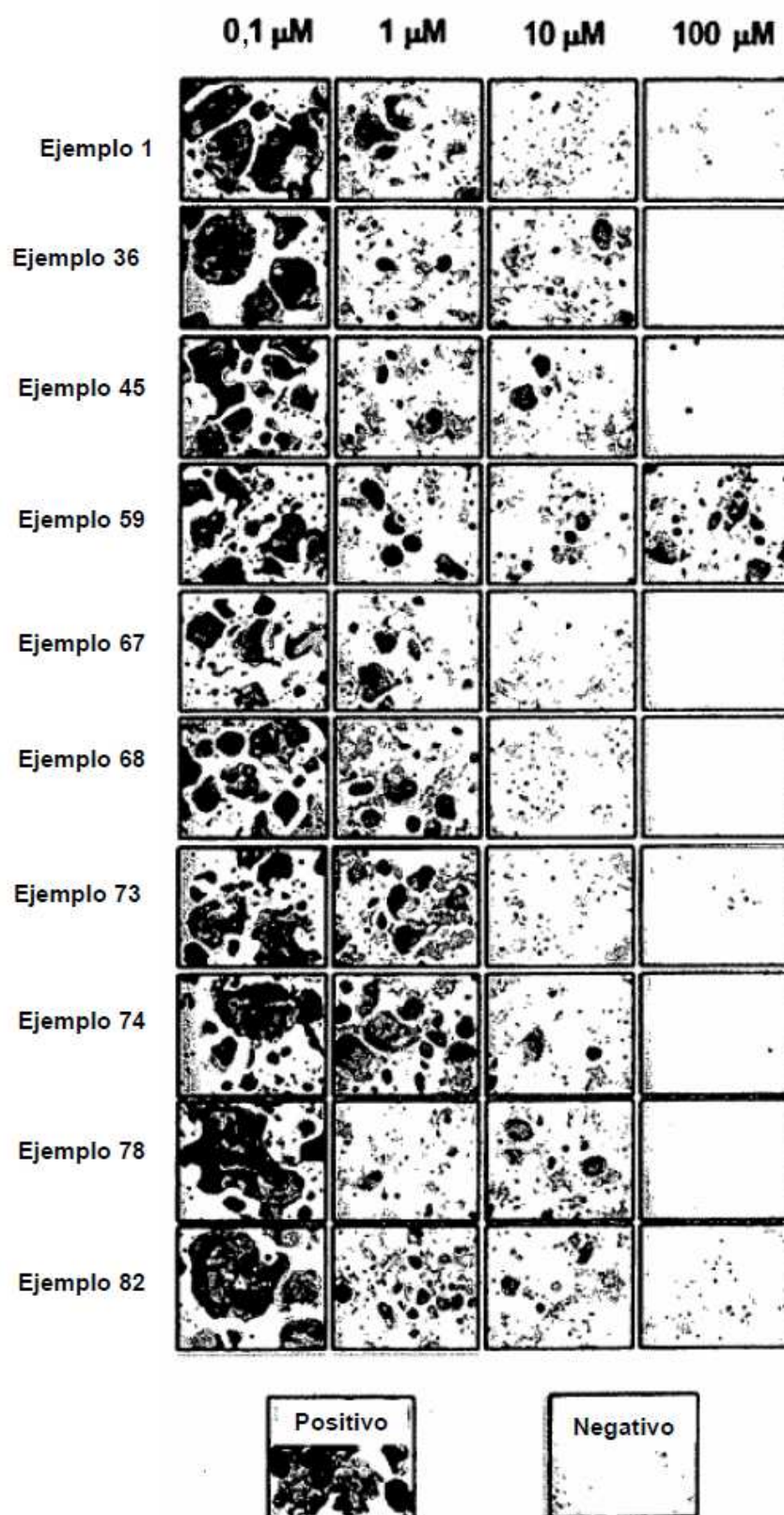


FIG. 2

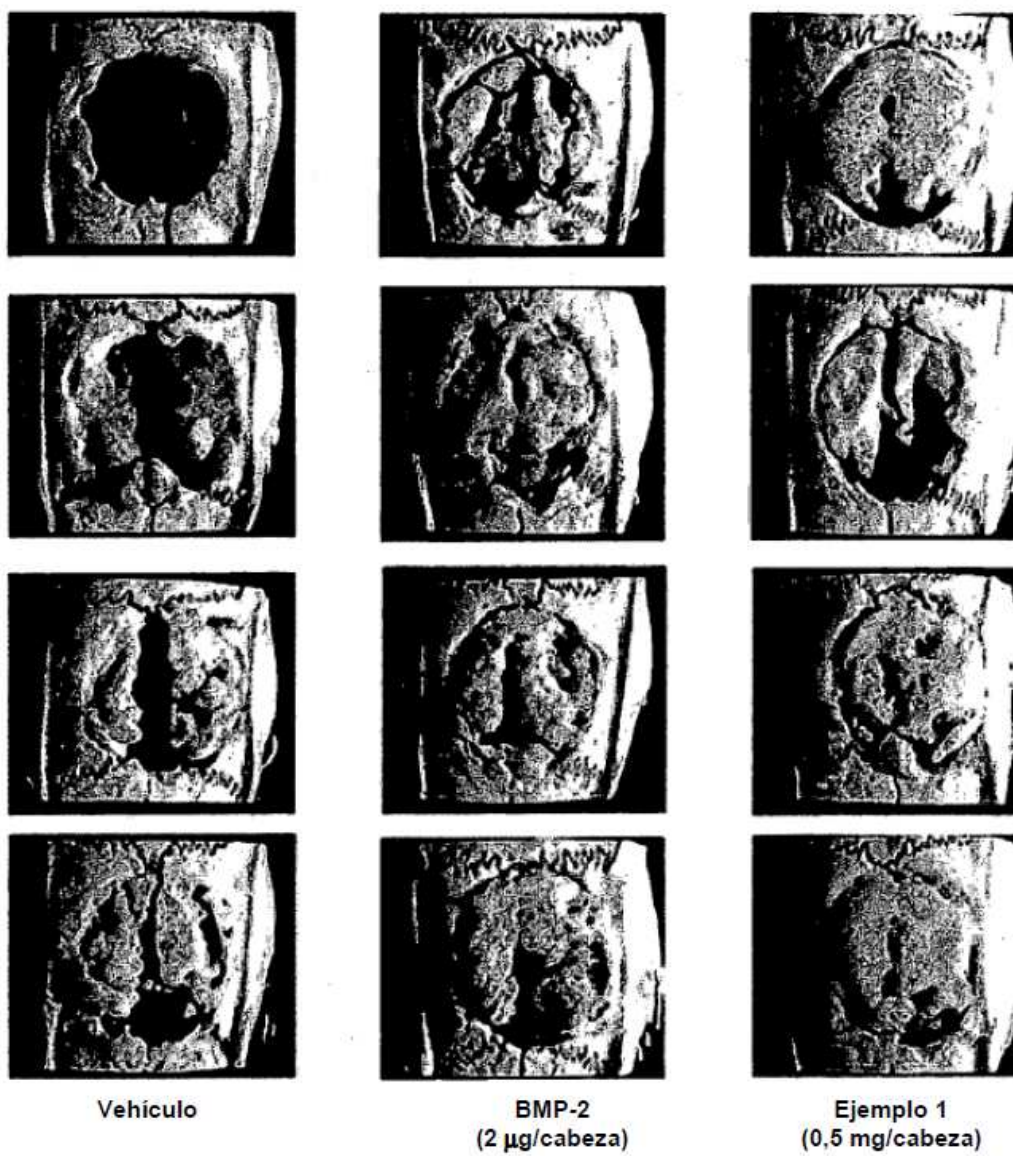


FIG. 3A

Modelo de ratones DDY

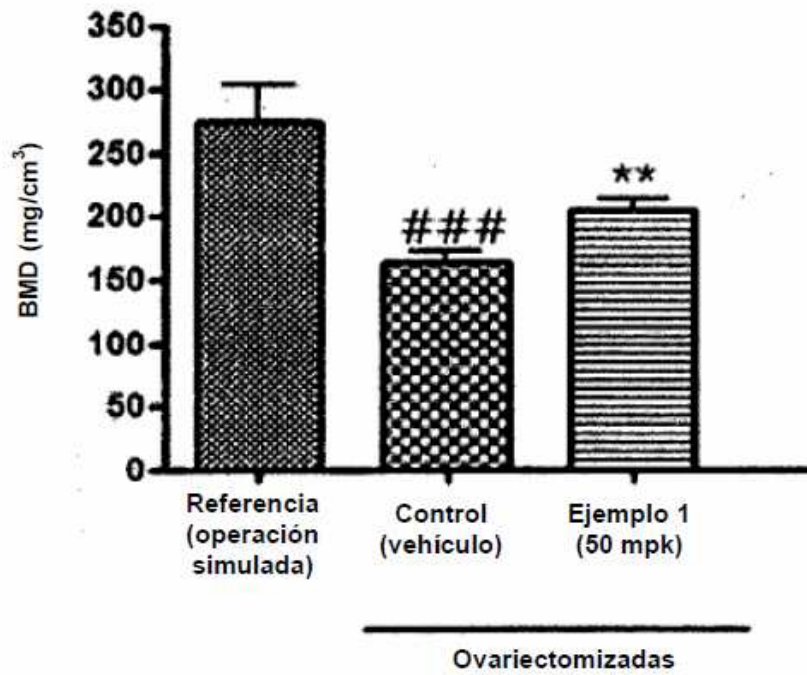


FIG. 3B

Modelo de ratas SD

