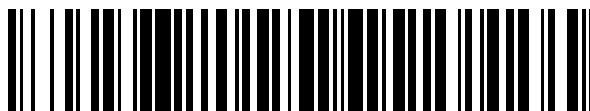


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 770**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2006 E 06736330 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 1856057**

54 Título: **Derivados de tetrahydroindolona y tetrahydroindazolona**

30 Prioridad:

25.02.2005 US 656230 P

04.08.2005 US 705715 P

18.10.2005 US 727965 P

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

29.01.2015

73 Titular/es:

SERENEX, INC. (100.0%)

302 East Pettigrew St.

Durham NC 27701, US

72 Inventor/es:

HUANG, KENNETH HE;

EAVES, JERON;

VEAL, JAMES;

BARTA, THOMAS;

GENG, LIFENG;

HINKLEY, LINDSAY y

HANSON, GUNNAR

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 770 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidroindolona y tetrahidroindazolona.

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

5 La invención se refiere a derivados de benceno, piridina y piridazina y más específicamente a dichos compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o afecciones relacionadas con la proliferación celular, tales como cáncer, inflamación y trastornos asociados con la inflamación, y afecciones asociadas con la angiogénesis. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas, en particular, infecciones fúngicas.

10 Descripción de la técnica relacionada

El cáncer se caracteriza por proliferación celular anómala. Las células cancerosas muestran varias propiedades que las hacen peligrosas para el hospedador, típicamente incluyendo una capacidad para invadir otros tejidos y para inducir increscencia capilar, lo que asegura que las células cancerosas proliferativas tengan un aporte de sangre adecuado. Un distintivo de las células cancerosas es su respuesta anómala a mecanismos de control que regulan la división celular en células normales y continúan dividiéndose hasta que en última instancia matan al hospedador.

15 La angiogénesis es un proceso altamente regulado en condiciones normales, sin embargo, muchas enfermedades están conducidas por angiogénesis desregulada persistente. La angiogénesis desregulada puede provocar una enfermedad particular directamente o agravar una afección patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular no se ha implicado solamente como la causa más común de ceguera, si no que también se cree que es la causa dominante de muchas enfermedades oculares. Además, en ciertas afecciones existentes, por ejemplo, artritis, vasos sanguíneos capilares de nueva formación invaden las articulaciones y destruyen cartílago, o en el caso de la diabetes, nuevos capilares formados en la retina invaden el vítreo, sangran y provocan ceguera. El crecimiento y metástasis de tumores sólidos también dependen de la angiogénesis (Folkman, J., *Cancer Research*, 46, 467-473 (1986), Folkman, J., *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 4-6 (1989)). Se ha mostrado, por ejemplo, que los tumores que se agrandan hasta más de 2 mm deben obtener su propio aporte sanguíneo y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Una vez que estos nuevos vasos sanguíneos se incluyen en el tumor, proporcionan un medio para que las células tumorales entren en la circulación y se metastaticen a sitios distantes, tales como el hígado, pulmón o el hueso (Weidner, N., et al., *The New England Journal of Medicine*, 324(1), 1-8 (1991)). En condiciones de angiogénesis desregulada, los métodos terapéuticos diseñados para combatir, reprimir y/o inhibir la angiogénesis podrían conducir a la anulación o mitigación de estas afecciones y enfermedades.

La inflamación está relacionada con una diversidad de trastornos, tales como dolor, cefaleas, fiebre, artritis, asma, bronquitis, dolores menstruales, tendinitis, bursitis, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis, síndrome inflamatorio del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedades vasculares, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, miastenia grave, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, hipersensibilidad, conjuntivitis, gingivitis, hinchazón después de lesión, isquemia miocárdica y similares.

La proteína de choque térmico 90 (HSP-90) es una proteína chaperona celular requerida para la activación de varias proteína quinasas eucariotas, incluyendo la quinasa dependiente de ciclina CDK4. Se ha mostrado que la geldanamicina, un inhibidor de la actividad de plegamiento proteico de HSP-90, tiene actividades antiproliferativas y antitumorales.

La HSP-90 es una chaperona molecular que guía el plegamiento normal, la disposición intracelular y la renovación proteolítica de muchos reguladores clave del crecimiento y supervivencia celular. Su función se subvierte durante la oncogénesis para hacer posible la transformación maligna y para facilitar la evolución somática rápida, y para permitir que las proteínas mutantes conserven o incluso adquieran función. La inhibición de la HSP-90 ralentizará los procesos, por lo tanto tiene uso terapéutico potencial (Whitesell L, Lindquist, SL, *Nature Rev. Cancer*, 2005, 10, 761-72).

Se cree que los antibióticos de ansamicina, por ejemplo, herbimicina A (HA), geldanamicina (GM) y 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) ejercen sus efectos anticancerosos por unión estrecha del bolsillo N-terminal de HSP-90, desestabilizando de este modo los sustratos que interaccionan normalmente con HSP-90 (Stebbins, C. et al. *Cell* 1997, 89, 239-250). Este bolsillo está altamente conservado y tiene débil homología con el sitio de unión a ATP de la ADN girasa (Stebbins, C. et al., mencionado anteriormente; Grenert, J. P. et al. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 23843-50).

Los estudios *In vitro* e *in vivo* han demostrado que la ocupación de este bolsillo N-terminal por ansamicinas y otros inhibidores de HSP-90 altera la función de HSP-90 e inhibe el plegamiento proteico. A altas concentraciones, se ha mostrado que las ansamicinas y otros inhibidores de las HSP-90 evitan la unión de sustratos proteicos con HSP-90

(Scheibel, T. H. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 1297-302; Schulte, T. W. *et al.* J. Biol. Chem. 1995,270,24585-8 ; Whitesell, L. , *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328). Se ha demostrado también que las ansamicinas inhiben la liberación dependiente de ATP de sustratos proteicos asociados a chaperona (Schneider, C. L. *et al.* Proc.Natl. Acad. Sci., USA 1996, 93, 14536-41; Sepp-Lorenzino *et al.* J. Biol Chem. 1995,270,16580-16587). En cualquier caso, los sustratos se degradan por un proceso dependiente de ubiquitina en el proteasoma (Schneider, C. L., mencionado anteriormente;Sepp-Lorenzino, L. , *et al.* J. Biol.Claim. 1995,270, 16580-16587; Whitesell, L. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328). Se produce desestabilización de sustrato HSP-90 igualmente en células tumorales y en no transformadas y se ha mostrado que es especialmente eficaz en un subconjunto de reguladores de señalización, por ejemplo, Raf (Schulte, T. W. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 239, 655-9 Schulte, T. W., *et al.*, J. Biol. Chem. 1995,270, 24585-8), receptores de esteroides nucleares (Segnitz, B.; U. Gehring J. Biol. Chem. 1997, 272, 18694-18701 ;Smith, D. F. *et al.* Mol. Cell Biol. 1995,15, 6804-12), v-Src (Whitesell, L. , *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328) y ciertas tirosina quinasas transmembrana (Sepp-Lorenzino,L. *et al.* J. Biol.Chez. 1995,270, 16580-16587), tales como el receptor de EGF (EGFR) y HER2/Neu (Hartmann, F. , *et al.* Int. J. Cancer 1997,70, 221-9; Miller, P. *et al.* CancerRes. 1994,54, 2724-2730; Mimnaugh, E. G. , *et al.* J.Biol. Clzem. 1996,271, 22796-801 ; Schnur, R. *et al.* J. Med.Chenu. 1995, 38,3806-3812), CDK4, y p53 mutante. Erlichman *et al.* Proc. AACR 2001, 42, resumen 4474. La pérdida inducida por ansamicina de estas proteínas conduce a la alteración selectiva de ciertas rutas reguladores y da como resultado detención del crecimiento en fases específicas del ciclo celular (Muisse-Heimericks, R. C. *et al.* J. Biol. Chez. 1998, 273, 29864-72) y apoptosis, y/o diferenciación de las células tratadas de este modo (Vasilevskaya, A. *et al.* CancerRes., 1999,59, 3935-40). Los inhibidores de HSP-90 son por lo tanto muy prometedores para el tratamiento y/o prevención de muchos tipos de cánceres y trastornos proliferativos, y también son prometedores como antibióticos tradicionales.

También se sabe que la inhibición de HSP-90 da como resultado la regulación positiva de la expresión de la chaperona HSP70. Se considera que la regulación positiva de HSP70 tiene beneficio terapéutico para el tratamiento de una amplia serie de enfermedades neurodegenerativas incluyendo, pero sin limitación: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Demencia con cuerpos de Lewy; Esclerosis lateral amiotrófica (ALS); Enfermedad poliglutámica; Enfermedad de Huntington; Atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA); y ataxias espinocerebelares (SCA1-3,7). Por lo tanto, los compuestos descritos en la invención son de uso terapéutico potencial para el tratamiento de dichas enfermedades neurodegenerativas (Muchowski, P.J., Wacker J.L., Nat. Rev. Neurosci. 2005, 6, 11-22. ; Shen H.Y., *et al.* J. Biol. Chem. 2005, 280, 39962-9).

La inhibición de HSP-90 también tiene actividad antifúngica, tanto como una terapia individual como en combinación con terapias antifúngicas convencionales, tales como la clase de fármacos de azol. Por lo tanto, los compuestos descritos en la invención son de uso terapéutico potencial para el tratamiento de infecciones fúngicas incluyendo, pero sin limitación, infecciones fúngicas sistémicas con peligro para la vida (Cowen, L.E., Lindquist, S., Science 2005, 309, 2185-9).

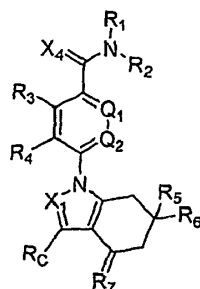
La inhibición de HSP-90 también tiene actividad antimalaria; por lo tanto, los inhibidores de esta proteína son útiles como fármacos antimalaria.

Por lo tanto, existe la necesidad continuada en la técnica de nuevos métodos para el tratamiento de cáncer, inflamación y trastornos asociados con inflamación, y afecciones o enfermedades relacionadas con la angiogénesis descontrolada.

Sumario de la invención

En un aspecto más amplio, la invención abarca los compuestos de fórmula XXV que se muestran más adelante, composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos y métodos de empleo de dichos compuestos o composiciones en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones relacionadas con la proliferación celular, tales como cáncer, inflamación, artritis, angiogénesis o similares.

La invención proporciona compuestos de fórmula XXV,



XXV.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La invención también incluye intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos de la invención.

5 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula XXV y al menos un vehículo, disolvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad, tal como cáncer, inflamación, artritis, angiogénesis e infección en un paciente que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula XXV, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula XXV.

10 La invención también proporciona el uso de un compuesto o sal según la Fórmula XXV para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer, inflamación, artritis, angiogénesis o infección.

La invención también proporciona procedimientos de preparación de los compuestos de la invención y los intermedios usados en esos procedimientos.

15 La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proliferación celular que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV a un paciente que necesite dicho tratamiento.

20 La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección relacionada con la proliferación celular que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV a un paciente que necesite dicho tratamiento, donde la enfermedad o afección es cáncer, inflamación o artritis.

La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno de proteínas que son proteínas cliente para HSP-90 o afectan indirectamente sus proteínas cliente, que comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV.

25 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno de proteínas que son proteínas cliente para HSP-90 o afectan indirectamente a sus proteínas cliente, que comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV, en donde el trastorno mediado por HSP-90 se selecciona del grupo de enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunitarios, ictus, isquemia, 30 trastornos cardíacos, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, tumores, leucemias, neoplasmas, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedad maligna.

35 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto que padece un trastorno fibrogenético de proteínas que son proteínas cliente para HSP-90 o afectan indirectamente a sus proteínas cliente, que comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV, en donde el trastorno fibrogenético se selecciona del grupo de esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

40 La invención proporciona compuestos para su uso en métodos para proteger al sujeto de infección provocada por un organismo seleccionado de especies de *Plasmodium*, preferentemente *Plasmodium falciparum*. Estos métodos que comprenden administrar un compuesto o sal de Fórmula XXV, preferentemente en una cantidad eficaz, a un sujeto en riesgo de infección debida a exposición a dicho organismo.

45 La invención proporciona adicionalmente compuestos para su uso en métodos para reducir el nivel de infección en un sujeto en el que la infección está provocada por un organismo seleccionado de especies de *Plasmodium*, de nuevo preferentemente *Plasmodium falciparum*. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto infectado una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV.

La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar a un paciente infectado con un parásito metazoo. Estos métodos implican administrar una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para destruir al parásito.

50 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar a un paciente infectado con un parásito metazoo en donde el parásito es *Plasmodium falciparum*. Estos métodos implican administrar una cantidad de un compuesto o sal de la invención eficaz para destruir al parásito.

La invención proporciona además un compuesto o composición farmacéutica del mismo en un kit con instrucciones para usar el compuesto o la composición.

La invención proporciona además compuestos que pueden administrarse solos o en combinación con otros fármacos o terapias que se sabe que son eficaces para tratar la enfermedad para potenciar la eficacia general de la terapia.

- 5 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar una infección fúngica en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV y un agente o fármaco antifúngico opcional.

Descripción detallada de la invención

10 En la Fórmula XXV, R₃ y R₄ son, como se ha indicado anteriormente, independientemente (a) hidrógeno, (b) halo o (c) un grupo alquilo que tiene 1-15 átomos de carbono. Todos, pero no más de aproximadamente seis, de los átomos de carbono en el grupo alquilo pueden estar reemplazados independientemente por los diversos grupos listados anteriormente junto con la Fórmula XXV.

15 Por tanto, cuando el grupo alquilo es metilo, es decir, un grupo alquilo de un átomo de carbono, el reemplazo de dicho átomo de carbono con, por ejemplo, nitrógeno o azufre, el grupo resultante no será un grupo alquilo, si no que en su lugar será un grupo amino o un grupo tio, respectivamente. De forma similar, cuando el átomo de carbono que se está reemplazando finaliza el grupo alquilo, el grupo terminal se volverá otro resto, tal como pirimidinilo, amino, fenilo o hidroxilo.

20 El reemplazo de un átomo de carbono por un grupo, tal como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre requerirá un ajuste adecuado del número de hidrógenos u otros átomos requeridos para satisfacer la valencia de los átomos de reemplazo. Por tanto, cuando el reemplazo es N u O, el número de grupos unidos al átomo que se está reemplazando se reducirá en uno o dos para satisfacer la valencia del nitrógeno u oxígeno, respectivamente. Consideraciones similares serán evidentes para los expertos en la materia con respecto al reemplazo por etenilo y etinilo.

Por tanto, el reemplazo según se permite en la presente memoria da como resultado la expresión "alquilo C₁-C₁₅" según se define junto con la Fórmula XXV que abarca grupos, tales como, pero sin limitación:

25 amino, hidroxilo, fenilo, bencilo, propilaminoetoxi, butoxietilamino, pirid-2-ilpropilo, dietilaminometilo, pentilsulfonilo, metilsulfonamidoetil, 3-[4-(butilpirimidin-2-il)etil]fenilo, butoxi, dimetilamino, 4-(2-(bencilamino)etil)piridilo, but-2-enilamino, 4-(1-(metilamino)pent-3-en-2-iltio)fenilo, 2-(N-metil-hexanamido)etoxi)metilo y 4-(((3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)but-1-enil) (metil)amino)-metil)fenilo.

30 Los compuestos preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

40 Los compuestos incluso más preferidos de la Fórmula XXV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

45 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

50 Los compuestos adicionales preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

55 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo,

alcoxi C₁-C₆, alqueniiloxi C₂-C₁₀, alquiniiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

5 Los compuestos más preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

10 Los compuestos adicionales preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo u -OR_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, alquiniilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniiloxi C₂-C₁₀, alquiniiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

20 Los compuestos más preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo u -OR_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

25 Los compuestos preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos donde X₁ es carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, más preferentemente alquilo C₁-C₃. Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ y R_C es -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₆). Más preferentemente, en compuestos de Fórmula XXV, X₁ es carbono opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₂ y R_C es -H, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo o ciclopropilalquilo (C₁-C₂).

30 Son compuestos aun más preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es CH. Otros compuestos más preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es CH y R_C es -H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ o cicloalquil C₃-C₅-alquilo (C₁-C₂). Son compuestos incluso más preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es CH y R_C es -H, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo. Son compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es CH y R_C es metilo, etilo o ciclopropilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es CH y R_C es trifluorometilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es CH y R_C es metilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es CH y R_C es etilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es CH y R_C es ciclopropilo.

35 Son otros compuestos aun más preferidos de fórmula XXV aquellos donde X₁ es CH, R_C es -H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₇, y R₃ es amino o alquilamino C₁-C₃ sustituido en el amino o el alquilo con un arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. Son sustituyentes preferidos en estos grupos cíclicos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, oxo, halo, alquilo C₁-C₃, amino, mono o di-alquilamino C₁-C₃ y nitro. Más preferentemente, los sustituyentes opcionales en estos grupos cíclicos son hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y oxo. Estos grupos cíclicos están opcionalmente sustituidos con de 1-4, preferentemente 1-3 de estos sustituyentes.

40 Son compuestos aun más preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es N. Otros compuestos más preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es N y R_C es -H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ o cicloalquil C₃-C₅-alquilo (C₁-C₂). Son compuestos incluso más preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es N y R_C es -H, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo. Son compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV aquellos donde X₁ es N y R_C es metilo, etilo o ciclopropilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es N y R_C es trifluorometilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es N y R_C es metilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es N y R_C es etilo. Otros compuestos particularmente preferidos de Fórmula XXV son aquellos donde X₁ es N y R_C es ciclopropilo.

45 Son otros compuestos aun más preferidos de fórmula XXV aquellos donde X₁ es N, R_C es -H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₇, y R₃ es amino o alquilamino C₁-C₃ sustituido en el amino o el alquilo con un

- arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. Son sustituyentes preferidos en estos grupos cíclicos hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, oxo, halo, alquilo C₁-C₃, amino, mono o di-alquilamino C₁-C₃ y nitro. Más preferentemente, los sustituyentes opcionales en estos grupos cíclicos son hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y oxo. Estos grupos cíclicos están opcionalmente sustituidos con de 1-4, preferentemente 1-3 de estos sustituyentes.
- 5 Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV son aquellos, en donde
- R₇ es O; y
- R_C es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, trifluorometilo o cicloalquil C₃-C₅-alquilo (C₁-C₂). Dichos compuestos son compuestos de Fórmula II en la presente memoria.
- 10 Otros compuestos preferidos de Fórmula II son aquellos donde, R₃ y R₄ son, como se ha indicado anteriormente, independientemente (a) hidrógeno, (b) halo o (c) un grupo alquilo que tiene de 1-15 átomos de carbono. Todos, pero no más de aproximadamente seis, de los átomos de carbono en el grupo alquilo pueden estar reemplazados independientemente por los diversos grupos listados anteriormente junto con la Fórmula XXV.
- Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV son aquellos, en donde
- 15 Q₁ y Q₂ son independientemente C sustituido con R_{10a} y R_{10b} respectivamente, en donde R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o alquilo C₁-C₆. Tales compuestos son en lo sucesivo en la presente memoria compuestos de Fórmula IV.
- Otros compuestos preferidos de Fórmula I son aquellos, en donde
- 20 X₁ es C sustituido con R₁₁, en donde R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_C, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde
- R_C es -alquilo C₁-C₆, -OR_C o -N(R_{CN})₂, en donde
- R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- 25 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -acilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo. Tales compuestos son en lo sucesivo en la presente memoria, compuestos de Fórmula V.
- Son compuestos preferidos de Fórmula V aquellos en donde R₁₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo.
- Son compuestos más preferidos de Fórmula V aquellos en donde R₁₁ es H o alquilo C₁-C₆.
- 30 Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV son aquellos, en donde
- X₁ es N. Tales compuestos son en lo sucesivo en la presente memoria, compuestos de Fórmula Va.
- Otros compuestos preferidos de Fórmula I son aquellos, en donde
- X₂ es C sustituido con R₅ y R₆, en donde R₅ y R₆ son independientemente H o alquilo C₁-C₄. Tales compuestos son en lo sucesivo en la presente memoria, compuestos de Fórmula VI.
- 35 Los compuestos preferidos de cualquiera de las Fórmulas XXV, II, IV, V, VI incluyen compuestos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,
- 40 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.
- 45 Son compuestos más preferidos de la invención aquellos de Fórmulas XXV, II, IV, V, VI donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-O$ -alquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

- 5 Son compuestos más preferidos de la invención aquellos de Fórmulas XXV, II, IV, V, VI donde R_4 es H, alquilo C_1-C_4 o halógeno.

Los compuestos preferidos de Fórmulas II-VI incluyen aquellos en los que X_1 es carbono opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo) y R_C es alquilo C_1-C_2 , trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopropil-alquilo (C_1-C_2). Más preferentemente en compuestos de Fórmulas II, IV, V, VI, X_1 es CH y R_C es alquilo C_1-C_2 (preferentemente metilo).

10

Son compuestos más preferidos de la invención aquellos de Fórmula I en donde

R_5 y R_6 son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

X_1 es C sustituido con H o alquilo C_1-C_6 ;

Q_1 y Q_2 son independientemente C sustituido con H o alquilo C_1-C_6 ; R_7 es O;

- 15 R_C es $-H$, metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo; R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$, o $-S(O)_2NH-$, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{19} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

20

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-O$ -alquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

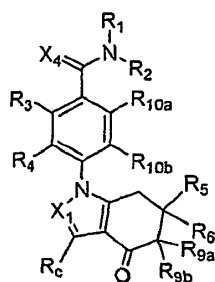
- 25 Son compuestos más preferidos de la invención aquellos de Fórmula XXVI en donde

R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

Q_1 y Q_2 son ambos CH;

R_5 y R_6 son dos grupos alquilo C_1-C_4 seleccionados independientemente.

Otros compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos que tienen la fórmula VII,



VII

30

en donde X_1 y R_C son como se han definido en la Fórmula I;

R_5 y R_6 son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

R_{11} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

- 35 R_{9a} y R_{9b} son independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$, o $-S(O)_2NH-$, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo

de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

n es 1 o 2.

Los compuestos preferidos de Fórmula VII incluyen aquellos donde

R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;

R_{10a} y R_{10b} son ambos H; y

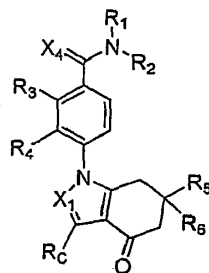
R_5 y R_6 son independientemente alquilo C_1-C_4 .

Otros compuestos preferidos de Fórmula VII incluyen aquellos donde

X_1 es N.

Otros compuestos preferidos de Fórmula VII incluyen aquellos donde X_1 es CR_C , en donde R_C es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En una realización preferida de este aspecto, el grupo R_C obtenido a partir de X_1 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo, y el grupo R_C obtenido a partir de Y porta la definición dada junto con la Fórmula XXV.

Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV incluyen aquellos de fórmula VIII,



VIII

en donde R_C es H, alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo o ciclopropilo; y

R_1-R_6 , X_1 y X_4 portan las mismas definiciones que para la Fórmula XXV.

Los compuestos preferidos de Fórmula VIII incluyen aquellos donde X_1 es N.

Los compuestos preferidos de Fórmula VIII incluyen aquellos donde X_1 es CR_C , en donde R_C es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En una realización preferida de este aspecto, el grupo R_C obtenido a partir de X_1 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo, y el grupo R_C obtenido a partir de Y porta la definición dada junto con la Fórmula XXV.

Los compuestos preferidos de Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

Los compuestos preferidos de Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente

adyacentes entre sí,

5 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

X_4 es O.

10 Los compuestos preferidos de Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

X_4 es N-OH.

20 Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

30 Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

X_4 es O.

40 Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula VIII incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

45 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

X_4 es N-OH.

50 Son otros compuestos más preferidos de Fórmula VIII aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo,

alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

5 Son otros compuestos más preferidos de Fórmula VIII aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

10 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

X₄ es O.

15 Son otros compuestos más preferidos de Fórmula VIII aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

20 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

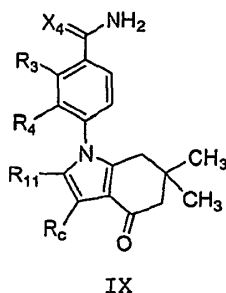
X₄ es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula VIII son aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros.

25 Otros compuestos preferidos más de Fórmula VIII son aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros; y X₄ es O.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula VIII son aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros; y X₄ es N-OH.

Otros compuestos preferidos de Fórmula XXV son aquellos de Fórmula IX:



30 donde R₁₁ es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno;

R₆ es H, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo o ciclopropilo; y R₃, R₄ y X₄ portan las mismas definiciones que para la Fórmula XXV. Los compuestos preferidos de Fórmula IX incluyen aquellos donde R₆ es alquilo C₁-C₂, trifluorometilo o ciclopropilo.

35 Los compuestos preferidos de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

40 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

Los compuestos preferidos de Fórmula IX incluyen aquellos donde R_C es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo; R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$, o $-S(O)_2NH-$, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

5 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-Oalquil C_1-C_{10}-Z$ o R_{23} ; y

X_4 es O.

Los compuestos preferidos de Fórmula IX incluyen aquellos donde R_C es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo; R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$, o $-S(O)_2NH-$, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-Oalquil C_1-C_{10}-Z$ o R_{23} ; y

X_4 es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de la Fórmula IX incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$ o $-NH-$; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-Oalquil C_1-C_{10}-Z$ o R_{23} .

Otros compuestos preferidos más de la Fórmula IX incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$ o $-NH-$; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-Oalquil C_1-C_{10}-Z$ o R_{23} ; y

X_4 es O.

Otros compuestos preferidos más de la Fórmula IX incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde Z_1 es $-O-$ o $-NH-$; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

45 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, $-SH$, $-S$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), $-Oalquil C_1-C_{10}-Z$ o R_{23} ; y

X_4 es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-N(H)R_{Z1}$, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto

seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

5 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₁₀, alquinoiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R_{Z3}.

10 Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{Z2}, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₁₀, alquinoiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R_{Z3}; y

X₄ es O.

20 Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{Z2}, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₁₀, alquinoiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R_{Z3}; y

X₄ es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros.

30 Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros; y X₄ es O.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula IX incluyen aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros; y X₄ es N-OH.

Los compuestos preferidos de Fórmulas XXV, II, IV, V-IX incluyen compuestos donde X₄ es O.

Otros compuestos preferidos de Fórmulas XXV, II, IV, V-IX son aquellos donde X₄ es N-OH.

35 En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₇.

En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es H.

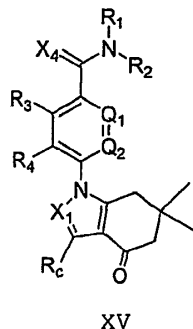
En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₇.

40 En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es metilo.

En otro aspecto, la invención abarca compuestos de Fórmula XXV, en donde R_C es ciclopropilo.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XXV incluyen aquellos de Fórmula XV,



XV

en donde X₁-X₄, Q₁ Q₂, R_C y R₁-R₄ son como se definen en la Fórmula XXV.

5 Son compuestos preferidos de fórmula XV aquellos donde Q₁ y Q₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Otros compuestos preferidos de fórmula XV son aquellos donde R_C es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo (C₁-C₆) o heterocicloalquilo.

Los compuestos más preferidos de Fórmula XV incluyen aquellos donde R_C es cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo o cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₆).

10 Los compuestos particularmente preferidos de Fórmula XV incluyen aquellos en donde R_C es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, cicloalquil C₃-C₅-alquilo (C₁-C₃) o haloalquilo C₁-C₂.

Los compuestos preferidos adicionales de Fórmula XV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

20 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

25 Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula XV incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

30 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

35 Son otros compuestos más preferidos de Fórmula XV aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

40 Son compuestos más preferidos de Fórmula XV aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, -N(H)-R₂₂-R₂₂, en donde R₂₂ es un grupo alquilo C₁-C₁₃ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{22} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

5 Tales compuestos se denominan en la presente memoria como compuestos de Fórmula XVa.

Son compuestos preferidos de Fórmula XVa aquellos donde X_1 es N.

Son compuestos preferidos de Fórmula XVa aquellos donde R_{22} es heteroarilo, arilo, cicloalquilo C_3-C_{10} saturado o heterocicloalquilo C_2-C_{10} saturado.

10 Son compuestos más preferidos de Fórmula XVa aquellos donde R_{22} es heteroarilo, arilo, cicloalquilo C_3-C_{10} saturado o heterocicloalquilo C_2-C_{10} saturado; y X_1 es N.

Son compuestos particularmente preferidos de Fórmula XVa aquellos donde R_{22} es cicloalquilo C_3-C_7 saturado o heterocicloalquilo C_2-C_6 saturado.

Son compuestos particularmente preferidos de Fórmula XVa aquellos donde R_{22} es cicloalquilo C_3-C_7 saturado o heterocicloalquilo C_2-C_6 saturado y X_1 es N.

15 Son compuestos preferidos de Fórmula XV aquellos donde X_1 es N. Tales compuestos se denominan en la presente memoria como compuestos de Fórmula XVI.

20 Los compuestos preferidos de Fórmula XVI incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ -O- es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} . Los compuestos preferidos de Fórmula XVI incluyen aquellos donde

30 R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y X_4 es O.

40 Los compuestos preferidos de Fórmula XVI incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

45 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y X_4 es N-OH.

50 Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula XVI incluyen aquellos en donde R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-

C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula XVI incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y X₄ es O.

Otros compuestos incluso más preferidos de la Fórmula XVI incluyen aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde Z₁ es -O- o -NH-; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y X₄ es N-OH.

Son otros compuestos más preferidos de Fórmula XVI aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

Son otros compuestos más preferidos de Fórmula XVI aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

X₄ es O.

Son otros compuestos más preferidos de Fórmula XVI aquellos en donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1}, en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y uno de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

X₄ es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVI son aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVI son aquellos en donde R₃, R₄ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros. y X₄ es O.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVI son aquellos en donde R_3 , R_4 y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 6 miembros; y X_4 es N-OH.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVI son aquellos donde R_3 y R_4 son ambos -H.

Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVI son aquellos donde R_3 y R_4 son ambos -H; y X_4 es O.

- 5 Otros compuestos preferidos más de Fórmula XVIII son aquellos donde R_3 y R_4 son ambos -H; y X_4 es N-OH.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N; y

R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde

Z_1 es -O- o -NH-;

- 10 y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH_2 , - SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH -arilo, - SO_2 -arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N; y

R_4 es H; y

- 20 R_3 hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde

Z_1 es -O- o -NH-;

R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH_2 , - SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH -arilo, - SO_2 -arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

- 30 En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N; y

R_4 es H; y

R_3 es -N(H) R_{Z1} , en donde

R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH_2 , - SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), - SO_2NH -arilo, - SO_2 -arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), - SO_2 -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_{10} , alquiniloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

- 40 En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N;

R_4 es H;

R_3 es -N(H) R_{Z1} , en donde

- 45 y R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no

sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

R_C es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N; y

R_3 es H; y

R_4 es hidrógeno, halo o - Z_1R_{Z1} , en donde

10 Z_1 es -O- o -NH-;

R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} .

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde X_1 es N;

20 R_3 es H;

R_4 es hidrógeno, halo o - Z_1R_{Z1} , en donde

Z_1 es -O- o -NH-;

25 R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

30 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C_1-C_6), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), -SO₂-arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ;

y

R_C es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X_1 es CR_{11} , en donde

35 R_{11} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O) R_C , alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo (C_1-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_C es -alquilo C_1-C_6 , -OR C' o -N(R_{CN})₂, en donde R_C es -H, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

40 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C_1-C_{10} , -haloalquilo C_1-C_{10} , -cicloalquilo C_3-C_7 , -heterocicloalquilo, -alcoxi C_1-C_6 , -arilo o -heteroarilo.

En un aspecto más preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X_1 es CR_{11} , en donde

R_{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo (C_1-C_{10}), arilo o heteroarilo.

45

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X₁ es CR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_C, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

- 5 R_C es -alquilo C₁-C₆, -OR_C o -N(R_{CN})₂, en donde R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -acilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo; y

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

- 10 Z₁ es -O- o -NH-;

y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₁₀, alquinoxilo C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

- 20 X₁ es CR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_C, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_C es -alquilo C₁-C₆, -OR_C o -N(R_{CN})₂, en donde R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

- 25 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -acilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo;

R₄ es H; y

R₃ hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

Z₁ es -O- o -NH-;

- 30 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 35 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₁₀, alquinoxilo C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X₁ es CR₁₁, en donde

- 40 R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_C, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_C es -alquilo C₁-C₆, -OR_C o -N(R_{CN})₂, en donde R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

- 45 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -acilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo;

R₄ es H; y

R₃ es -N(H)R_{Z1}, en donde

5 y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

10 En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X₁ es CR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_{C'}, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_{C'} es -alquilo C₁-C₆, -OR_{C'} o -N(R_{CN})₂, en donde

15 R_{C'} es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -alquilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo;

R₄ es H;

R₃ es -N(H)R_{Z1}, en donde

20 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

R_C es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

30 X₁ es CR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_{C'}, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_{C'} es -alquilo C₁-C₆, -OR_{C'} o -N(R_{CN})₂, en donde R_{C'} es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

35 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -alquilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo;

R₃ es H; y

R₄ es hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

Z₁ es -O- o -NH-;

40 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

45 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃.

En un aspecto preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula XXV, en donde

X_1 es CR_{11} , en donde

R_{11} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R_C$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo (C_1-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

- 5 R_C es -alquilo C_1-C_6 , $-OR_C$ o $-N(R_{CN})_2$, en donde R_C es -H, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C_1-C_{10} , -haloalquilo C_1-C_{10} , -cicloalquilo C_3-C_7 , -heterocicloalquilo, -alquilo C_1-C_6 , -arilo o -heteroarilo;

R_3 es H;

- 10 R_4 es hidrógeno, halo o $-Z_1R_{Z1}$, en donde

Z_1 es -O- o -NH-;

R_{Z1} es un grupo alquilo C_1-C_{14} en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R_{22} , carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO_2 o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

- 15 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2$ -arilo, -SO-alquilo (C_1-C_6), $-SO_2$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_{10} , alquinoiloxi C_2-C_{10} , mono o di-alquilamino (C_1-C_{10}), -Oalquil C_1-C_{10} -Z o R_{23} ; y

- 20 R_C es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En otro aspecto, la invención abarca un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto o sal de Fórmula XXV o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula XXV.

- 25 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV o la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, inflamación o artritis en un paciente que necesite dicho tratamiento.

En otro aspecto, la invención abarca un paquete que comprende un compuesto o sal de Fórmula XXV en un recipiente con instrucciones sobre cómo usar el compuesto.

- 30 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal según la Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la proliferación celular en un paciente que necesite dicho tratamiento.

- 35 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal según la Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la proliferación celular en un paciente que necesite dicho tratamiento, en donde la enfermedad o afección es cáncer, inflamación o artritis.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de la proteína de choque térmico 90, en un sujeto que lo necesite.

- 40 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV, solo o en combinación con otro agente terapéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de la proteína de choque térmico 90 y/o sus proteínas cliente, en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno mediado por HSP-90 se selecciona del grupo de enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunitarios, ictus, isquemia, trastornos cardiacos, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedad maligna.

- 45 En un aspecto preferido, la invención abarca métodos para el tratamiento del cáncer en un sujeto que necesite dicho tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV, en combinación con al menos otro agente terapéutico. X

- 50 En un aspecto más preferido, la invención abarca métodos para tratar el cáncer un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo los métodos la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto o sal de Fórmula XXV, en combinación con al menos otro agente antineoplásico. X

En otro aspecto preferido, la invención abarca métodos para tratar el cáncer, comprendiendo los métodos la administración, a un sujeto que necesite dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV, en combinación con radioterapia.

5 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fibrogenético relacionado con la actividad de la proteína de choque térmico 90, en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno fibrogenético se selecciona del grupo de esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

10 En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I para la preparación de un medicamento para proteger a un sujeto de la infección provocada por un organismo seleccionado de especies de *Plasmodium*.

15 En un aspecto preferido, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I para la preparación de un medicamento para proteger a un sujeto de la infección provocada por *Plasmodium falciparum*.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para reducir el nivel de infección provocado por un organismo seleccionado de especies de *Plasmodium* en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

20 En un aspecto preferido, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I para la preparación de un medicamento para reducir el nivel de infección provocado por *Plasmodium falciparum* en un sujeto que necesite dicho tratamiento

En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente infectado con un parásito metazoo.

25 En un aspecto preferido, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente infectado por un parásito metazoo que es *Plasmodium falciparum*.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula XXV en combinación con uno o más fármacos antifúngicos conocidos para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente infectado con una infección fúngica.

30 Definiciones

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono, unido al resto molecular precursor a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" incluye aquellos grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo y similares.

40 El término "alqueno" como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alqueno" se refiere a un grupo alqueno unido al grupo precursor a través de un átomo de oxígeno.

45 El término "alquino" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

50 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático puede estar opcionalmente condensado o unido de otra forma a otros hidrocarburos aromáticos o anillos hidrocarburo no aromáticos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y bifenilo. Los ejemplos preferidos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Son grupos más preferidos fenilo y naftilo. El más preferido es fenilo. Los grupos arilo de la invención pueden estar sustituidos con diversos grupos como se proporcionan en la presente memoria. Por tanto, cualquier átomo de carbono presente en un sistema de anillo arilo y disponible para sustitución puede estar enlazado adicionalmente a una diversidad de sustituyentes de anillo, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-

C₈, alcoxi C₁-C₈, mono y di(alquil C₁-C₈)amino, cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquilo C₃-C₁₀)alquilo, (cicloalquil C₃-C₁₀)alcoxi, heterocicloalquilo C₂-C₉, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, halo-alquilo (C₁-C₈), halo-alcoxi (C₁-C₈), oxo, amino-alquilo (C₁-C₈), mono y di(alquil C₁-C₈)amino-alquilo (C₁-C₈), acilo C₁-C₈, aciloxi C₁-C₈, sulfonilo C₁-C₈, tio C₁-C₈, sulfonamido C₁-C₈, aminosulfonilo C₁-C₈.

5 El término "carboxi" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CO₂H.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico C₃-C₈. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. -Son más preferidos, grupos cicloalquilo C₃-C₆. Los grupos cicloalquilo de la invención pueden estar sustituidos con diversos grupos como se proporcionan en la presente memoria. Por tanto, cualquier átomo de carbono presente en un sistema de anillo cicloalquilo y disponible para sustitución puede estar enlazado adicionalmente a una diversidad de sustituyentes de anillo, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, mono y di(alquil C₁-C₈)amino, cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquil C₃-C₁₀)alquilo, (cicloalquil C₃-C₁₀)alcoxi, heterocicloalquilo C₂-C₉, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, halo-alquilo (C₁-C₈), halo-alcoxi (C₁-C₈), oxo, amino-alquilo (C₁-C₈) y mono y di(alquilo C₁-C₈)amino-alquilo (C₁-C₈).

Los términos "halógeno" o "halo" indican flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Son halógenos preferidos F y Cl. Los grupos haloalcoxi preferidos contienen de 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos y aun más preferentemente 1-2 carbonos. "Haloalcoxi" incluye grupos perhaloalcoxi, tales como OCF₃ u OCF₂CF₃. Un grupo haloalcoxi preferido es trifluorometoxi.

20 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Son halógenos preferidos F y Cl. Los grupos haloalquilo preferidos contienen de 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos y aun más preferentemente 1-2 carbonos. "Haloalquilo" incluye grupos perhaloalquilo, tales como CF₃ o CF₂CF₃. Un grupo haloalquilo preferido es trifluorometilo.

25 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomo es un anillo no aromático. El anillo heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con, o unido de otra forma a, otros anillo heterocicloalquilo y/o anillos hidrocarburo no aromáticos y/o anillos fenilo. Los grupos heterocicloalquilo preferidos tienen entre 3 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piridinonilo y pirazolidinilo. Los grupos eterocicloalquilo preferidos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piridinonilo, dihidropirrolidinilo y pirrolidinonilo. Los grupos heterocicloalquilo de la invención pueden estar sustituidos con diversos grupos como se proporcionan en la presente memoria. Por tanto, cualquier átomo de carbono presente en un anillo heterocicloalquilo y disponible para sustitución puede estar enlazado adicionalmente a una diversidad de sustituyentes de anillo, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, mono y di(alquil C₁-C₈)amino, cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquil C₃-C₁₀)alquilo, (cicloalquil C₃-C₁₀)alcoxi, heterocicloalquilo C₂-C₉, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, halo-alquilo (C₁-C₈), halo-alcoxi (C₁-C₈), oxo, amino-alquilo (C₁-C₈) y mono y di(alquilo C₁-C₈)amino-alquilo (C₁-C₈).

40 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo heteroarilo puede estar condensado o unido de otro modo a uno o más anillos de heteroarilo, anillos hidrocarbonados aromáticos o no aromáticos o anillos de heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridina, furano, tienilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina y pirimidinas. Los grupos heteroarilo de la invención pueden estar sustituidos con diversos grupos como se proporcionan en la presente memoria. Por tanto, cualquier átomo de carbono presente en un sistema de anillo heteroarilo y disponible para sustitución puede estar enlazado adicionalmente a una diversidad de sustituyentes de anillo, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, mono y di(alquil C₁-C₈)amino, cicloalquilo C₃-C₁₀, (cicloalquil C₃-C₁₀)alquilo, (cicloalquil C₃-C₁₀)alcoxi, heterocicloalquilo C₂-C₉, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, halo-alquilo (C₁-C₈), halo-alcoxi (C₁-C₈), oxo, amino-alquilo (C₁-C₈) y mono y di(alquilo C₁-C₈)amino-alquilo (C₁-C₈).

50 Los ejemplos preferidos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazolilo, pirimidilo, imidazolilo, bencimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo y benzopirazolilo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos, no racémicos quirales o diastereoméricos. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de racematos puede completarse, por ejemplo, por procedimientos convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución; cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC

quiral; o derivatizando la mezcla racémica con un agente de resolución para generar diastereómeros, separando los diastereómeros mediante cromatografía, y retirando el agente de resolución para generar el compuesto original en una forma enantioméricamente enriquecida. Cualquiera de los procedimientos anteriores puede repetirse para aumentar la pureza enantiomérica de un compuesto.

- 5 Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se entiende que los compuestos incluyen las configuraciones cis, trans, Z- y E-. De la misma forma, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Composiciones farmacéuticas

- 10 Los compuestos de la Fórmula general XXV pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o por pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y transportadores farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye técnicas de infusión o inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que
15 comprende un compuesto o de Fórmula general XXV y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de Fórmula general XXV en asociación con uno o más vehículos, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y si se desea otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula general XXV pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos
20 dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

- Las composiciones pretendidas para su uso oral puede prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes, y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos
25 contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos
30 pueden estar desnudos o pueden recubrirse por técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos pueden prepararse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y des este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato.

- Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
35

Las Formulaciones para uso oral también pueden presentarse como grageas.

- Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metil celulosa, hidropirilpirrolidona, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno sorbitán monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
40
45
50

- Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes saporíferos para proporcionar preparaciones orales apetitosas. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
55

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con una agente dispersante o humectante, agente de suspensión y

uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes o agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, sorbitán monooleato, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxietileno sorbitán monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

10 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

15 Los compuestos de la Fórmula general I también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

20 Los compuestos de Fórmula general I pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Provechosamente, adyuvantes, tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo.

30 Para trastornos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un gel tópico, pulverización, pomada o crema, o como un supositorio, que contenga los principios activos en una cantidad total de, por ejemplo, 0,075 a 30 % p/p, preferentemente 0,2 a 20 % p/p y más preferentemente 0,4 a 15 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada bien parafínica o bien miscible en agua.

35 Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % p/p de un alcohol polihídrico, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir convenientemente un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por un dispositivo transdérmico. Preferentemente, la administración tópica se conseguirá usando un parche bien del tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquiera de los casos, el agente activo se suministra continuamente a partir del depósito o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable para agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y determinado del agente activo. En el caso de microcápsulas, el agente encapsulante también puede actuar como la membrana. El parche transdérmico puede incluir el compuesto en un sistema de disolvente adecuado con un sistema adhesivo, tal como una emulsión acrílica, y un parche de poliéster. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender solamente un emulsionante, esta puede comprender la mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o los emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y los estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, gliceril monoestearato y lauriolsulfato sódico, entre otros. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usen en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros

recipientes. Pueden usarse alquil ésteres de cadena sencilla o ramificada, mono o dibásicos, tales como di-
isoadipato, isocetil estearato, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, isopropil miristato, decil oleato,
isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden
usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse
5 lípidos de punto de fusión alto, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios
activos están disueltos o suspendidos en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los
principios activos. Los principios activos antiinflamatorios están preferentemente presentes en dichas formulaciones
en una concentración de 0,5 a 20 %, provechosamente de 0,5 a 10 % y particularmente aproximadamente 1,5 %
10 p/p. Para fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención de combinación se combinan
habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía indicada de administración. Si se administran por
vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos
alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales
sódicas y cálcicas de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona y/o
15 alcohol polivinílico, y después comprimirse o encapsularse para administración conveniente. Dichas cápsulas o
comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como puede proporcionarse en una
dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa. Las formulaciones para administración parenteral
pueden estar en forma de soluciones o suspensiones de inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa. Estas
soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos estériles o gránulos que tienen uno o más de los
20 vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral. Los compuestos
pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón,
aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y
modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica.

Son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas niveles de dosificación del orden de
aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día (de aproximadamente
0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). La cantidad del principio activo que puede combinarse con los
materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y
el modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre
aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un principio activo. La dosis diaria puede administrarse de
30 una a cuatro dosis por día. En el caso de afecciones cutáneas, puede ser preferible aplicar una preparación tópica
de compuestos de la presente invención al área afectada de dos a cuatro veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una
diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud
general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, combinación
35 farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia.

Para administración a animales no humanos, la composición también puede añadirse al pienso animal o agua para
beber. Puede ser conveniente formular las composiciones de pienso animal y agua para beber de modo que el
animal tome una cantidad terapéuticamente apropiada de la composición junto con su dieta. Puede ser conveniente
también presentar la composición como una premezcla para la adición al pienso o agua para beber. Los animales no
40 humanos preferidos incluyen animales domesticados.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con al menos un agente
terapéutico o terapia adicional, por ejemplo, radioterapia, a un paciente que necesite dicho tratamiento. El agente
terapéutico o terapia adicional puede administrarse al mismo tiempo, por separado, o secuencialmente con respecto
a la administración de un compuesto de la invención. Dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin
45 limitación, agentes antineoplásicos, agentes antiinflamatorios y similares.

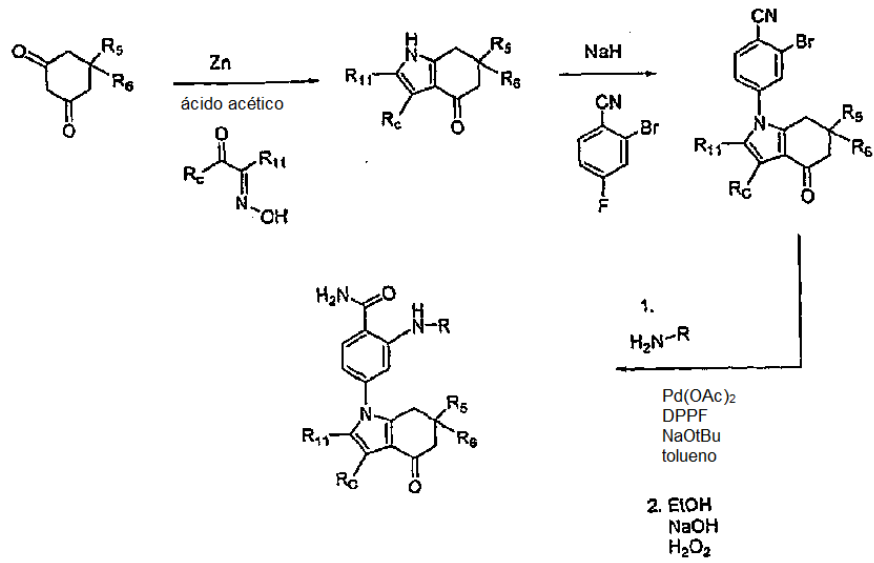
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones y procedimientos
químicos conocidos. A continuación se presentan procedimientos representativos para sintetizar compuestos de la
invención. Se entiende que la naturaleza de los sustituyentes requeridos para el compuesto diana deseado
determina habitualmente el procedimiento de síntesis preferido. Todos los grupos variables de estos procedimientos
50 son como se describen en la descripción genérica si no se definen más específicamente más adelante.

Procedimientos de preparación

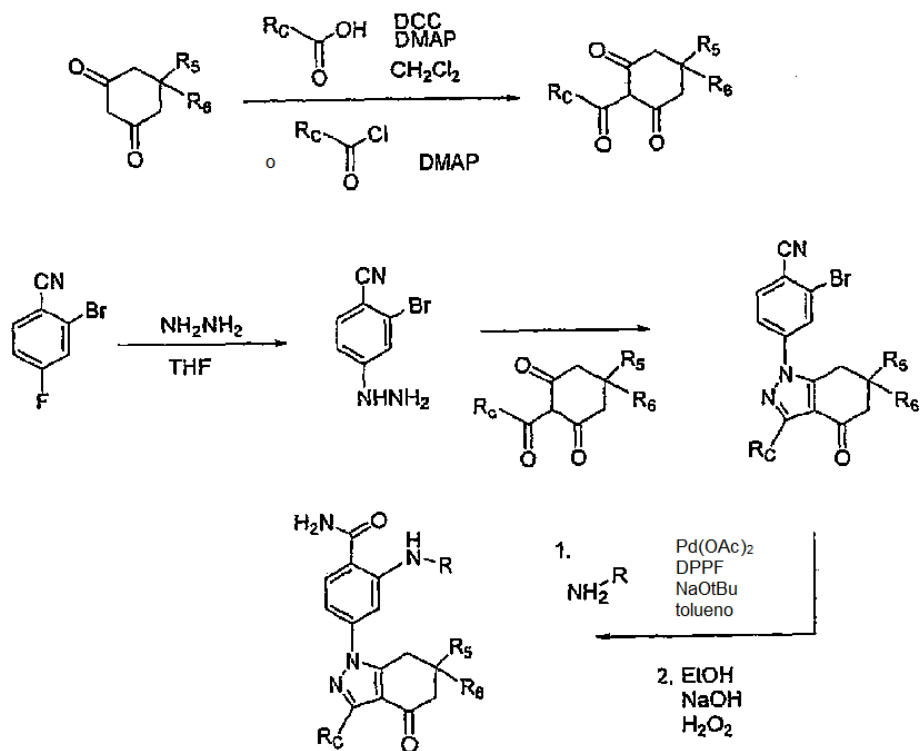
Procedimiento general

En los esquemas siguientes, se indican procedimientos sintéticos representativos para la preparación de
compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, X₁, R₅, R₆, R₇, R_C, R₁₁ portan las definiciones
55 dadas junto con la Fórmula XXV.

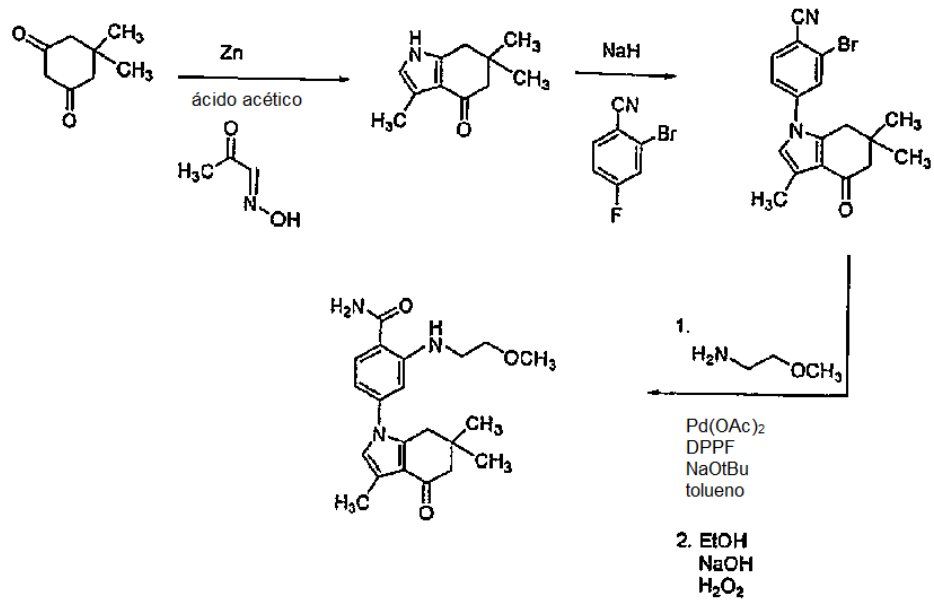
Esquema 1



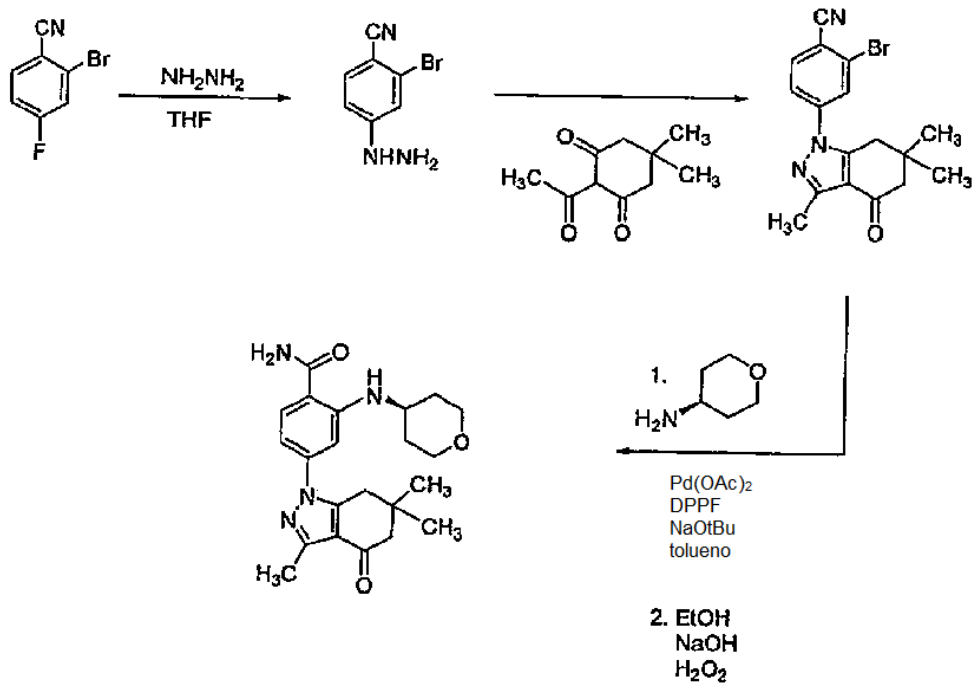
Esquema 2



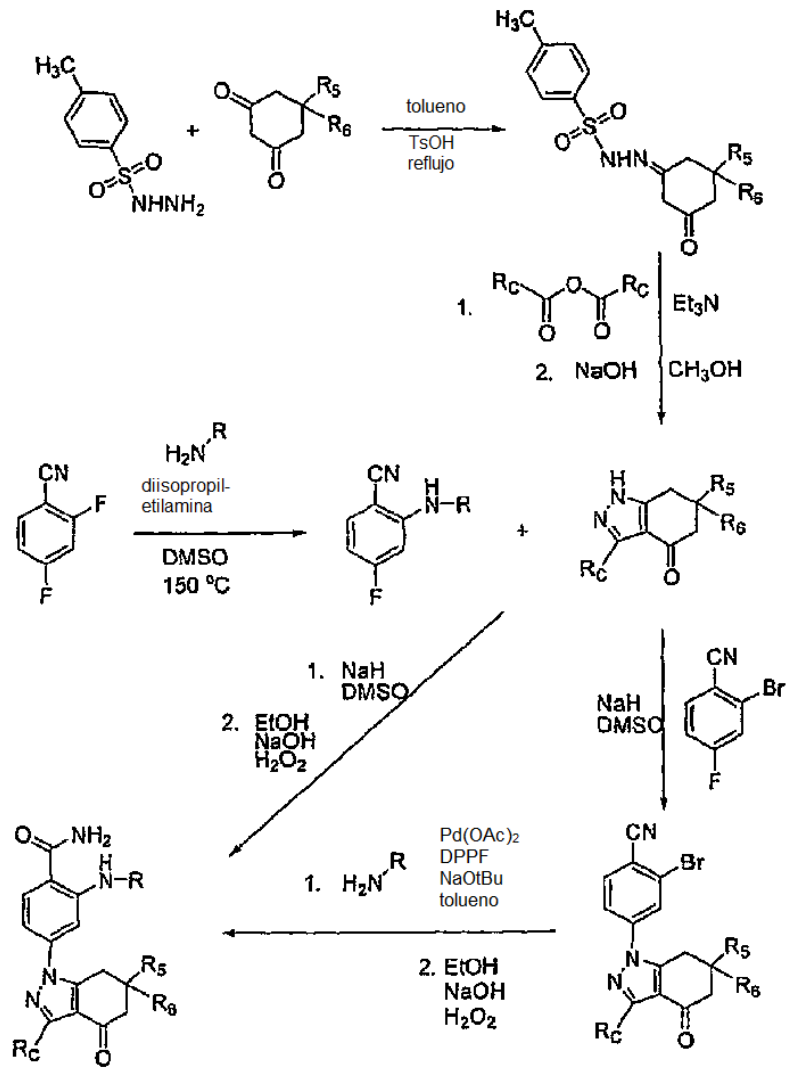
Esquema 3



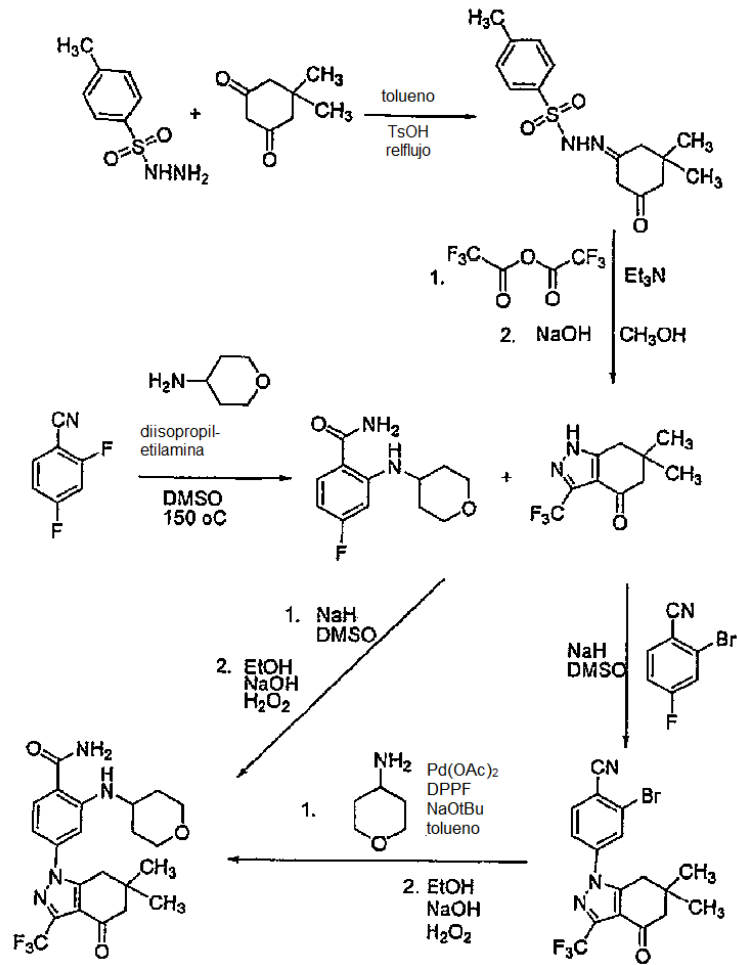
Esquema 4



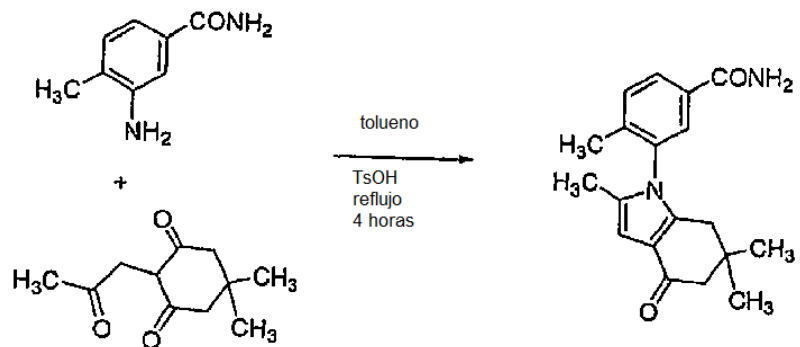
Esquema 5



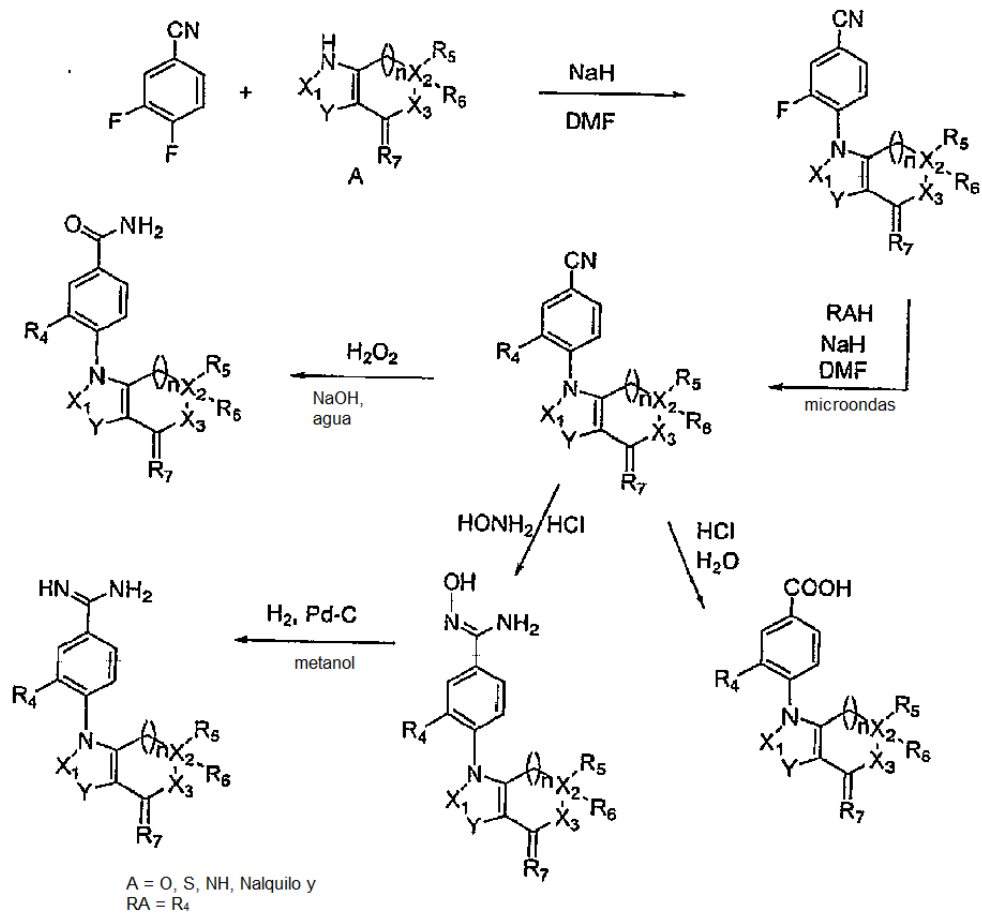
Esquema 6



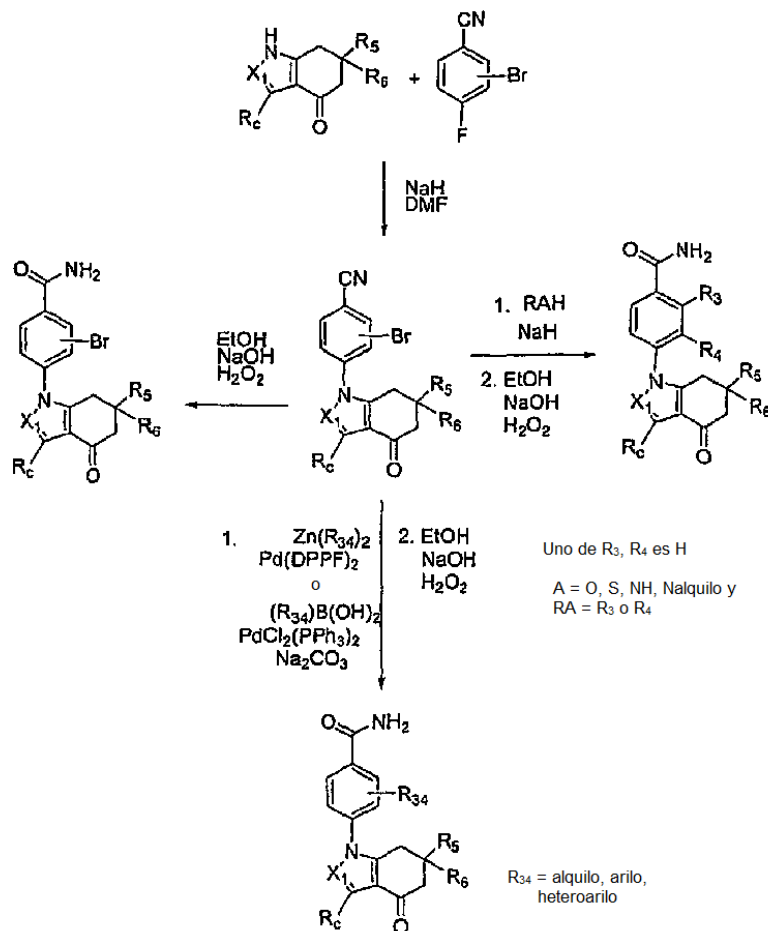
Esquema 7



Esquema 8



Esquema 9

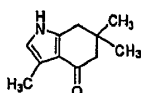


Los expertos en la materia reconocerán que los materiales de partida y condiciones de reacción pueden variar, alterarse la secuencia de reacciones y emplearse etapas adicionales para producir compuestos abarcados por la presente invención, según se demuestra mediante los siguientes ejemplos. En algunos casos, puede ser necesaria la protección de determinadas funcionalidades reactivas para conseguir algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de dichos grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y retirar tales grupos serán evidentes para los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

Ejemplos

La preparación de los compuestos de la invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como que limitan la invención en alcance o espíritu a los compuestos y procedimientos específicos descritos en ellos. En todos los casos, a menos que se especifique lo contrario, la cromatografía en columna se realizó usando una fase sólida de gel de sílice.

Ejemplo 1



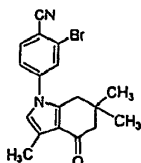
15 3,6,6-Trimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona (Compuesto 1)

A una solución de aldehído-1-oxima anti-pirúvica (10 g, 1 equiv.) y 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (16,1 g, 1 equiv.) en HOAc- H_2O (7:3, 200 ml) se añadió lentamente polvo de cinc (14,95 g, 2 equiv.) con refrigeración con un baño de agua a temperatura ambiente. Después, la mezcla se sometió a reflujo durante una noche, se concentró a sequedad, se repartió entre salmuera (300 ml) y diclorometano (300 ml). El pH se ajustó a aprox. 6 con NaHCO_3 acuoso saturado, después la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo a 5 % en diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, se trituraron en éter-hexano (2:1) durante 1 hora, después se filtraron, se lavaron con hexano para dar

20

el compuesto del título puro (9 g, rendimiento de 45 %) en forma de un sólido. LCMS m/z: (M+H) = 178,1.

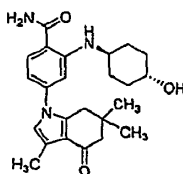
Ejemplo 2



2-Bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzonitrilo (Compuesto 2)

- 5 El compuesto del título del Ejemplo 1 (9,8 g, 55,3 mmol) y 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (13,27 g, 66,4 mmol) se disolvieron en dimetilformamida anhidra (DMF, 300 ml). A esto se añadió hidruro sódico (95 %, 2,79 g, 111 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se precipitó un sólido de color castaño que se filtró, se lavó con agua y éter y después se secó al vacío (16,5 g, 84 %). LCMS m/z: (M+H) = 358,1.

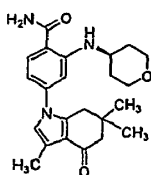
10 Ejemplo 3



2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 3)

- 15 Un vial para microondas "Personal Chemistry" se cargó con el compuesto del Ejemplo 2 [2-Bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzonitrilo (1,072 g, 3,0 mmol)], trans-4-aminociclohexanol (1,382 g, 12,0 mmol), acetato de paladio (II) (33,7 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (166,3 mg, 10 % mol) y terc-butóxido sódico (576,7 mg, 6,0 mmol). A esto se añadió tolueno (20 ml) y la reacción se calentó con irradiación de microondas a 115 °C durante 15 min. Después de dejar que se enfriara el recipiente de reacción, se formó una suspensión y se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. El producto intermedio se hidrolizó mediante disolución en dimetilsulfóxido a 25 %/etanol, añadiendo 0,5 ml de hidróxido sódico
- 20 1 N y 0,5 ml de peróxido de hidrógeno acuoso a 30 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de juzgar que la reacción se había completado por TLC, la mezcla de DMSO/etanol se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-MeOH para producir 575 mg (rendimiento de 47%) del compuesto del título en forma de un polvo de color
- 25 blanco. LCMS m/z: (M+H) = 410,3

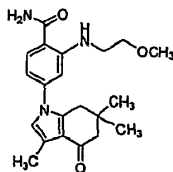
Ejemplo 4



2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 4)

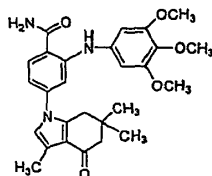
- 30 Un vial para microondas "Personal Chemistry" se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 2 (2,858 g, 8,0 mmol), 4-aminotetrahidropirano (3,236 g, 32,0 mmol), acetato de paladio (II) (89,8 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (443,6 mg, 10 % mol) y terc-butóxido sódico (1,538 g, 16,0 mmol). Los reactivos se suspendieron en tolueno (40 ml) y se calentaron con radiación de microondas a una temperatura de 115 °C durante quince minutos. Después de dejar que se enfriara el recipiente de reacción, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró. Después de purificar el nitrilo intermedio en crudo por cromatografía ultrarrápida, el nitrilo se disolvió en
- 35 25 % de dimetilsulfóxido/etanol, y 2 ml de hidróxido sódico 1 N y se añadieron 2 ml de peróxido de hidrógeno acuoso a 30 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de DMSO/etanol se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH) para producir 1,132 g (36 %) del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino. LCMS m/z: (M+H) = 396,7.

40

Ejemplo 5

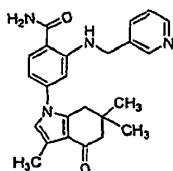
2-(2-Metoxi-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 5)

- 5 Un vial para microondas "Personal Chemistry" se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 2 (107,1 mg, 0,3 mmol), 2-metoxietilamina (91,3 mg, 1,2 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg, 10 % mol), y terc-butóxido sódico (57,7 mg, 0,6 mmol). Los reactivos se suspendieron en tolueno (2 ml) y se calentaron con radiación de microondas a una temperatura de 115 °C durante quince minutos. Después de dejar que se enfriara el recipiente de reacción, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó.
- 10 Después de purificar el nitrilo intermedio en crudo por cromatografía ultrarrápida, se realizó hidrólisis disolviendo el residuo en 25 % de dimetilsulfóxido/etanol, añadiendo 5 gotas de hidróxido sódico 1 N y 5 gotas de peróxido de hidrógeno acuoso a 30 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de DMSO/etanol se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para producir el compuesto del título (94,4 mg, rendimiento de 85 %) en forma de un polvo blanquecino. LCMS m/z: (M+H) 370,2.
- 15

Ejemplo 6

2-(3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 6)

- 20 Un vial para microondas "Personal Chemistry" se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 2 (107,1 mg, 0,3 mmol), 3,4,5-trimetoxianilina (219,9 mg, 1,2 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg, 10 % mol), y terc-butóxido sódico (57,7 mg, 0,6 mmol). Los reactivos se suspendieron en tolueno (2 ml) y se calentaron con radiación de microondas a una temperatura de 115 °C durante quince minutos. Después de dejar que se enfriara el recipiente de reacción, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, y se realizó hidrólisis disolviendo el producto en 25 % de dimetilsulfóxido/etanol, añadiendo 5 gotas de 1 N hidróxido sódico y 5 gotas de peróxido de hidrógeno acuoso a 30 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de DMSO/etanol se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para producir 28,4 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo. LCMS m/z: (M+H) 478,3.
- 25
- 30

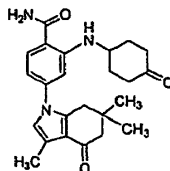
Ejemplo 7

2-[(Piridin-3-ilmetil)-amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 7)

- 35 Un vial para microondas "Personal Chemistry" se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 2 (107,1 mg, 0,3 mmol), 3-(aminometil)piridina (129,8 mg, 1,2 mmol), acetato de paladio (II) (3,4 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg, 10 % mol) y terc-butóxido sódico (57,7 mg, 0,6 mmol). Los reactivos se suspendieron en tolueno (2 ml) y se calentaron con radiación de microondas a una temperatura de 125 °C durante quince minutos. El nitrilo intermedio en crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc). Se realizó hidrólisis disolviendo el residuo en 25 % de dimetilsulfóxido/etanol, añadiendo 4 gotas de hidróxido sódico 1 N y 4 gotas de 30 % peróxido de hidrógeno acuoso y agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la
- 40

mezcla de DMSO/etanol se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc) para producir 50 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo. LCMS m/z: (M+H) 403.

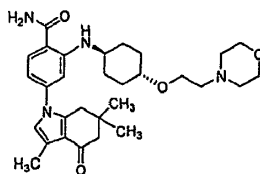
5 Ejemplo 8



2-(4-oxo-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 8)

10 El compuesto del título del Ejemplo 3 [2-(4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-1-il)-benzamida] (150 mg, 0,366 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,366 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro y se agitaron a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (36,2 mg, rendimiento de 24 %) después de purificación por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc-MeOH. LCMS m/z: (M+H) = 408,3.

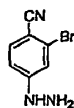
Ejemplo 9



15 2-[trans-4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-1-il)-benzamida (Compuesto 9)

20 Un vial de reacción para microondas se cargó con el compuesto del título del Ejemplo 3 [2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indol-1-il)-benzamida] (100 mg, 0,244 mmol), hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (45,4 mg, 0,244 mmol), hidruro sódico (17,3 mg, 0,732 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Después de suspender en DMF, la mezcla de reacción se calentó a 180 °C en el microondas "Personal Chemistry" durante ocho minutos. Después, la solución se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (2 x). Las fases orgánicas se extrajeron con HCl 2 N (2 x). Los extractos acuosos se basificaron con hidróxido sódico acuoso y se extrajeron de nuevo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH) para producir los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z: (M+H) 523,9.

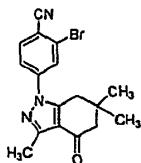
Ejemplo 10



3-bromo-4-cianofenilhidrazina (Compuesto 10)

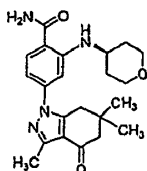
30 En un matraz limpio, seco, de fondo redondo y 250 ml, se disolvió 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (25,34 g) en tetrahidrofurano (50 ml) en una atmósfera de N_2 . A esto se le añadió lentamente hidrazina anhidra (50 ml). El color de la solución cambió de amarillo a rojo-naranja. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Un sólido cristalino de color amarillo-blanco se precipitó de la solución. Después, la mezcla se diluyó con THF (50 ml) para disolver los sólidos. Después, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH de la fase orgánica fue aproximadamente 8,5. La fase orgánica se aisló y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido. Esto se puso en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con 1,5 de agua, seguido de éter dietílico (aprox. 200 ml). Después, el lavado de éter se combinó con el sólido de color blanco y se secó a presión reducida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido esponjoso de color blanco o blanquecino (23,43 g, rendimiento de 87,2 %). LCMS m/z: calculado = 212,05; observado = 252,98 (M+H+ acetonitrilo).

40

Ejemplo 11

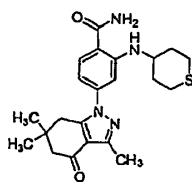
2-Bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (Compuesto 11)

- 5 En un vial de reacción para microondas de 20 ml, limpio y seco, el compuesto del título del Ejemplo 10 (2,49 g) se combinó con 2-acetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (2,14 g). Los contenidos del vial se disolvieron en etanol-ácido acético (12 ml, 3:1). El vial se cerró herméticamente y se agitó en un vórtice. Después, el vial se puso en el reactor de microondas y se calentó a 150 °C durante 15 min. Después, el vial se enfrió, después se puso en el refrigerador durante 1 hora. Después, la solución fría se diluyó con agua (8 ml) y se vertió en un embudo de vidrio sinterizado.
- 10 Después, el sólido de color naranja se lavó con H₂O (100 ml), seguido de etanol (25 ml). Después, el sólido se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color naranja claro (3,7463 g, rendimiento de 88,85 %). LCMS m/z M+H = 358,1.

Ejemplo 12

2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 12)

- 15 El compuesto del título del Ejemplo 11 (100 mg, 0,28 mmol), Pd(OAc)₂ (3,2 mg, 5 % mol), DPPF (15,5 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (54 mg, 0,56 mmol) se añadieron a un vial para microondas de 2 ml. Se añadieron tolueno (0,5 ml) y 4-aminotetrahidropirano (56 µl, 0,56 mmol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con cloruro de metileno. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y acetato de etilo.
- 20 El producto se recuperó en forma de un sólido blanquecino (88 mg, 83 %), LCMS m/z: (M+H) = 379,3. Se añadieron etanol (0,8 ml), DMSO (0,2 ml), NaOH (5 N, 93 µl, 2 equiv. mol) y H₂O₂ (0,1 ml, solución a 30 % en H₂O) al pirazol (88 mg, 0,23 mmol) en un vial para microondas de 2 ml. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 min. El producto se recuperó lavando con H₂O y acetato de etilo. El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (88 mg, 100 %), LCMS m/z: (M+H) = 397,3.

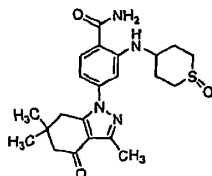
Ejemplo 13

2-(Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida (Compuesto 13)

- 30 Se disolvieron tetrahidro-tiopiran-4-ona (10,0 g, 86,0 mmol) y NH₄OAc (60 g, 10 equiv. mol) en 200 ml de MeOH/H₂O (1:1). A esto se añadió NaCNBH₃ (10,8 g, 172,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró metanol al vacío y el producto se extrajo de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso a 10 % (150 ml) que después se basificó con una solución de NaOH a 10 % (a pH 11). Después, la solución básica se lavó con acetato de etilo y se secó sobre MgSO₄, para dar 4-aminotetrahidrotiopirano que se usó sin purificación adicional, LCMS m/z: (M+H)⁺ = 118,2. El compuesto 11 (1,4 g, 3,9 mmol), Pd(OAc)₂ (44,7 mg, 5 % mol), DPPF (229 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (790 mg, 7,8 mmol) se añadieron a un vial de microondas de 20 ml. Se añadieron tolueno (12 ml) y 4-aminotetrahidrotiopirano (550 mg, 1,2 equiv. mol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 20 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y acetato de etilo. El producto,
- 40 2-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo, se recuperó en forma de un sólido de color blanquecino (350 mg), LCMS m/z (M+H)⁺ = 395,3.

El producto anterior (830 mg, 2,1 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y DMSO (3 ml) a lo que se añadió NaOH (5 N, 841 μ l, 2 equiv. mol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y EtOAc. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (490 mg), LCMS m/z (M+H)⁺ = 413,2

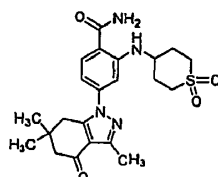
5 Ejemplo 14



2-(1-Oxo-hexahidro-1-Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida (Compuesto 14)

- 10 Se disolvió 2-(tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida en etanol a lo que se añadió H₂O₂ (unas pocas gotas de una solución a 30 % en H₂O). La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 30 min. El producto se aisló mediante extracción con EtOAc y H₂O. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (20 mg), LCMS m/z (M+H)⁺ = 429,2

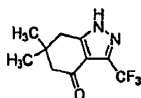
Ejemplo 15



- 15 2-(1,1-Dioxo-hexahidro-1-Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida (Compuesto 15)

- 20 Se disolvió 2-(tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida (25 mg, 0,063 mmol) en una mezcla de etanol (1 ml) y DMSO (0,25 ml) a lo que se añadió NaOH (5 N, 25 μ l, 2 equiv. mol) y H₂O₂ (exceso, solución a 30 % en H₂O). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y EtOAc. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano y metanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (20 mg), LCMS m/z (M+H)⁺ = 445,2

Ejemplo 16



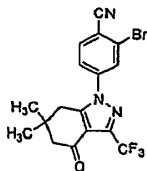
- 25 6,6-Dimetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (Compuesto 16)

- 30 Una mezcla de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexandiona (7,0 g, 49,9 mmol, 1,0 equiv), p-toluenosulfonilhidrazida (9,3 g, 49,9 mmol, 1,0 equiv.) y ácido . (100 mg, 0,53 mmol, 0,01 equiv.) en 300 ml de tolueno se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 50 ml de tolueno a la mezcla de reacción. La reacción se volvió a calentar a reflujo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron tres veces con éter y se secaron al vacío para proporcionar 3,3-dimetil-5-(p-tolilsulfonilhidrazono)-ciclohexanona (14,26 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: LC/MS (m/z) [M+H]⁺ = 309,1.

- 35 A una solución/suspensión de 3,3-dimetil-5-(p-tolilsulfonilhidrazono)-ciclohexanona (4,0 g, 12,97 mmol, 1,0 equiv.) en 72 ml de tetrahidrofurano y 24 ml de trietilamina se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,8 ml, 12,97 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se calentó a 55 °C. Después de 15 min, la solución fue homogénea. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron metanol (16 ml) y una solución 1:1 de agua-hidróxido sódico acuoso 1 M (16 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con éter. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con éter. Los sólidos se recogieron por filtración, se

lavaron con éter y se combinaron con los sólidos iniciales para proporcionar 6,6-dimetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (1,24 g, 41 %) en forma de un sólido de color naranja rojizo: LC/MS (m/z): $[M+H]^+$ 233,1.

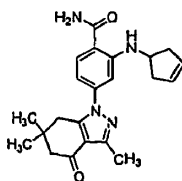
Ejemplo 17



5 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (Compuesto 17)

Se añadió hidruro sódico (168 mg, 7,02 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de 6,6-dimetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (1,63 g, 7,02 mmol, 1,0 equiv.) en 35 ml de dimetilsulfóxido anhidro. Después de 15 min, se añadió 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (2,25 g, 11,23 mmol, 1,6 equiv.) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 23 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en un sistema Biotage (SiO₂, hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (1,83 g, 63 %) en forma de un polvo blanquecino, LC/MS: (M+H) = 412,0.

15 Ejemplo 18



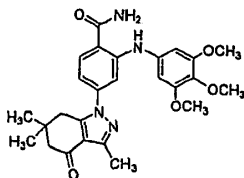
20 2-(Ciclopent-3-enilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)benzamida (Compuesto 18)

Se añadieron 1-(2-bromo-4-cianofen-4-il)-3,6,6-trimetiltetrahidroindazol-4-ona (2,0 g, 5,6 mmol), Pd(OAc)₂ (64 mg, 5 % mol), DPPF (328 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (1,13 mg, 11,2 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. Se añadieron tolueno (15 ml) y 1-amino-3-ciclopenteno (11,2 mmol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y acetato de etilo.

El producto se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (1,35 g), LCMS m/z (M+H)⁺ = 361,2.

El producto anterior (2,71 g, 7,5 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y DMSO (5 ml) y se añadieron NaOH (5 N, 2,51 ml, 2 equiv. mol) y H₂O₂ (3,0 ml, solución a 30 % en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (490 mg), LCMS m/z: (M+H)⁺ = 379,2

Ejemplo 19



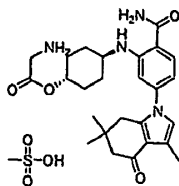
30 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzamida (Compuesto 19)

Se añadió terc-butóxido sódico (269 mg, 2,80 mmol, 2,0 equiv) a una solución/suspensión en agitación de 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (500 mg, 1,40 mmol, 1,0 equiv.), 3,4,5-trimetoxianilina (513 mg, 2,80 mmol, 2,0 equiv.), acetato de paladio (II) (16 mg, 0,07 mmol, 0,05 equiv.) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (78 mg, 0,14 mmol, 0,10 equiv.) en 3,75 ml de tolueno. El vial de reacción se cerró, y la mezcla de reacción se calentó durante 20 minutos a 120 °C en irradiación de microondas. Las mezclas de reacción individuales se diluyeron con acetato de etilo, se combinaron y se repartieron con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en un sistema Biotage (SiO₂, hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzonitrilo (1,59 g, 82 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 461,9.

- 5 A una mezcla de 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzonitrilo (1,56 g, 3,39 mmol, 1,0 equiv.) en 17 ml de una mezcla 4:1 de etanol-dimetilsulfóxido se añadieron 2 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y 2 ml de peróxido de hidrógeno a 30 %. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzamida, (1,61 g, 99 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 479,3.

Ejemplo 20

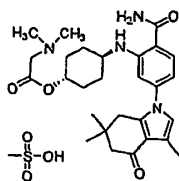


- 15 Trans-4-[2-carbamoyl-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido aminoacético; sal del ácido metanosulfónico (Compuesto 20)

Se disolvieron 2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida (750,0 mg, 1,832 mmol), N-(terc-butoxicarbonil)glicina (641,8 mg, 3,664 mmol, 2,0 equiv.), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (702,4 mg, 3,664 mmol, 2,0 equiv.) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en 20 ml de CH₂Cl₂ y se agitaron a temperatura ambiente durante dieciséis horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc), para producir 780,5 mg (rendimiento de 75,2 %) de una espuma de color amarillo pálido protegida con Boc.

El producto anterior se disolvió en 15 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadieron 15 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y 30 minutos a temperatura ambiente. El ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío produjo 569,7 mg (rendimiento de 66,6 % a través de acoplamiento y desprotección) de una espuma de color blanquecino, que según la LC/MS mostró que era un producto puro (m/z: (M+H) = 467,3). Después, esta base libre se convirtió en el la sal mesilato mediante disolución en CH₂Cl₂, y añadiendo gota a gota un equivalente de ácido metanosulfónico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La eliminación del disolvente al vacío produjo 680,7 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

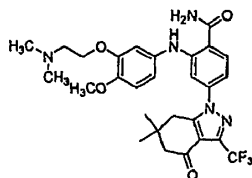
Ejemplo 21



- 35 Trans-4-[2-carbamoyl-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido dimetilamino-acético; sal del ácido metanosulfónico (Compuesto 21)

Se usó el procedimiento del Ejemplo 20, sustituyendo N-(terc-butoxicarbonil)glicina por ácido dimetilamino-acético para dar el compuesto del título. LCMS m/z: (M+H) = 495,2.

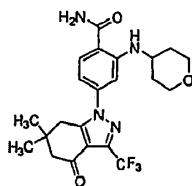
Ejemplo 22



2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamino]-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 22)

- 5 A una solución de 2-metoxi-5-nitro-fenol (10 g), hidrocloreto de (2-cloroetil)-dimetil-amina (9,37 g) en dimetilformamida (150 ml) se añadió lentamente NaH (2,98 g) en una atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 140 °C calentando con un baño de aceite durante 5 horas. La reacción se concentró a sequedad, se disolvió en HCl 2 M (200 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa se basificó con K₂CO₃, se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar [2-(2-metoxi-5-nitro-fenoxi)-etil]-dimetilamina (9,17 g, rendimiento de 65 %). LCMS (m/z) M+H: 241,1.
- 10 El producto anterior (10,53 g) y Pd a 10 %/C (1 g) se mezclaron con EtOH (200 ml) y se hidrogenaron a 0,34 MPa (50 psi) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a sequedad para dar 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamina (9,05 g, rendimiento de 98 %). LCMS (m/z) M+H: 211,2.
- 15 Se mezclaron 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (500 mg, 1 equiv.), 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamina (306 mg, 1,2 equiv.), Pd(OAc)₂ (14 mg), DPPF (66 mg) y NaO^tBu (214 mg, 2 equiv.) en tolueno (5 ml) y se sometieron a microondas a 140 °C durante 25 minutos. Después, se añadieron 10 ml de EtOH(4) / H₂O(1), seguido de NaOH (700 mg, 2 equiv.) y H₂O₂ (1 ml). La mezcla se sometió a microondas a 100 °C durante 15 min, después se concentró a sequedad, y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOH 20 % en diclorometano para dar el compuesto del título (480 mg, rendimiento de dos etapas de 71 %). LCMS (m/z): M+H = 560,3.
- 20

Ejemplo 23

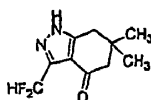


4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida (Compuesto 23)

- 25 Se añadieron 4-aminotetrahidropirano (245 mg, 2,42 mmol, 2,0 equiv.) y terc-butóxido sódico (233 mg, 2,42 mmol, 2,0 equiv.) a una solución/suspensión en agitación de 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (500 mg, 1,21 mmol, 1,0 equiv.), acetato de paladio (II) (14 mg, 0,06 mmol, 0,05 equiv.) y DPPF (67 mg, 0,12 mmol, 0,10 equiv.) en 3,75 ml de tolueno. El vial de reacción se cerró, y la mezcla de reacción se calentó durante 20 minutos a
- 30 120 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se combinó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en un sistema Biotage (SiO₂, hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzonitrilo (772 mg, 49 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 433,7. La elusión adicional con acetato de etilo proporcionó 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida (713 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 451,2.
- 35

- 40 A una solución/suspensión de 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzonitrilo (772 mg, 1,79 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml de 4:1 de etanol-dimetilsulfóxido se añadió 1 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y 1 ml de peróxido de hidrógeno a 30 %. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida (788 mg, 98 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 451,2.
- 45

Ejemplo 24



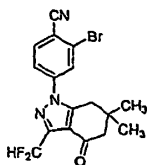
3-Difluorometil-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahydro-indazol-4-ona (Compuesto 24)

Una mezcla de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (10 g), p-toluenosulfonilhidrazida (13,3 g), ácido p-toluenosulfónico

(140 mg) en tolueno (450 ml) se sometió a reflujo durante 0,5 h. Después, se añadieron 100 ml de tolueno y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, los sólidos se lavaron con éter (3 x 200 ml) y se secaron completamente para dar la hidrazona en forma de un sólido (20,4 g, 92,7 %). LCMS M+H: 309,1 (MW: 308). Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 El producto anterior (8,86 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (30 ml), se puso en una atmósfera de N₂ y se añadió lentamente anhídrido difluoroacético (5 g) mientras se daba vueltas, después la mezcla se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeOH (35,5 ml), seguido de 35,5 ml de una mezcla 1:1 de H₂O y NaOH 1 N. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (120 ml), se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos para dar 3-difluorometil-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (3,12 g, 50,6 %). LCMS (M+H): 215,1 (MW: 214).

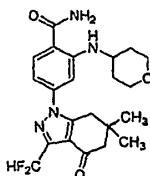
Ejemplo 25



- 15 2-Bromo-4-(3-difluorometil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (Compuesto 25)

Se añadió NaH (350 mg) a una solución de 3-difluorometil-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (3,12 g) en DMSO (75 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos de agitación, se añadió 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (4,67 g) y se agitó durante 45 °C durante una noche. La reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), H₂O (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla 1:2 de acetato de etilo/hexanos. El concentrado de las fracciones deseadas se hizo en una suspensión en éter, se agitó durante 2 h, se filtró, se lavó con hexano para dar 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo sólido puro (2,82 g, 49,2 %). LCMS m/z: (M+H) = 395,65, (MW: 394).

Ejemplo 26



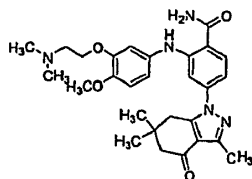
- 25 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (Compuesto 26)

La siguiente reacción se realizó a la escala de 300 mg y por duplicado a la escala de 500 mg: Se añadieron 4-aminotetrahidropirano (154 mg, 1,52 mmol, 2,0 equiv.) y terc-butóxido sódico (146 mg, 1,52 mmol, 2,0 equiv.) a una suspensión en agitación de 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (300 mg, 0,76 mmol, 1,0 equiv.), acetato de paladio (II) (8,5 mg, 0,04 mmol, 0,05 equiv.) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (42 mg, 0,08 mmol, 0,1 equiv.) en tolueno (2,25 ml). El vial de reacción se cerró, y la mezcla de reacción se calentó durante 20 min a 120 °C en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se combinó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en un sistema Biotage (SiO₂, hexanos-acetato de etilo) para proporcionar 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzonitrilo (897 mg, rendimiento de 65 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 415,2. La elusión adicional con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título, 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, (131 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 433,3.

A una solución/suspensión de 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzonitrilo (897 mg, 2,16 mmol, 1,0 equiv.) en 10,8 ml de una mezcla 4:1 de etanol-dimetilsulfóxido se añadió 1 ml de hidróxido sódico acuoso 1 M y 1 ml de peróxido de hidrógeno a 30 %. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-

benzamida (869 mg, 93 %) en forma de un sólido de color castaño: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 433,3.

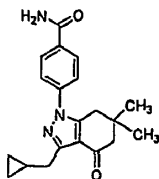
Ejemplo 27



5 2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 27)

Se añadieron 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (100 mg, 0,28 mmol), Pd(OAc)₂ (3,1 mg, 5 % mol), DPPF (15,5 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (52 mg, 0,56 mmol) en un vial para microondas. Se añadieron tolueno (0,5 ml) y 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamina (118 mg, 2 equiv. mol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 30 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El producto nitrilo se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol. Este nitrilo (32 mg, 0,66 mmol) se disolvió en etanol (0,8 ml) y DMSO (0,2 ml), a lo cual se añadió NaOH (5 N, 26 µl, 2 equiv.) y H₂O₂ (exceso, solución a 30 % en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 30 %); LC/MS (m/z): M+H = 506,5.

Ejemplo 28



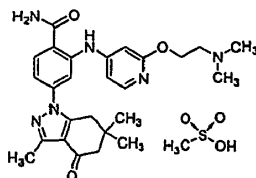
4-(3-Ciclopropilmetil-6,6-dimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 28)

Se disolvieron 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1,051 g, 7,5 mmol, 1,5 equiv.), ácido ciclopropilacético (500,6 mg, 5,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (916,3 mg, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) en 10 ml de CH₂Cl₂, enfriado a 0 °C en un baño de hielo. Una solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,238 g, 16,0 mmol, 1,2 equiv.) en 5 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota durante dos minutos a la solución de ciclohexanodiona. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (hexano a 30 % de EtOAc/hexano) para producir 1,022 g (rendimiento de 92 %) 2-(2-Ciclopropil-acetil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Se suspendieron 2-(2-ciclopropil-acetil)-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (111,1 mg, 0,5 mmol) e hidrocloreto de 4-cianofenilhidrazina (84,8 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en 4 ml de 3:1 de EtOH:AcOH y se sometieron a microondas a 100 °C durante 10 minutos. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para producir 81,8 mg (rendimiento de 51 %) de 4-(3-ciclopropilmetil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo en forma de un polvo de color blanquecino.

Después de disolver el nitrilo en 10 ml de 4:1 de EtOH-DMSO, se añadieron aproximadamente 0,1 ml de NaOH 1 N (ac.) y 0,1 ml de H₂O₂ a 30 % (ac.) y la solución se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 2). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 73,2 mg (rendimiento de 43 %) de 4-(3-ciclopropilmetil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (m/z): M+H = 339,4.

Ejemplo 29



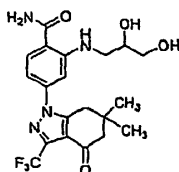
2-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida, sal del ácido metanosulfónico (Compuesto 29)

Se cerraron herméticamente 2-cloro-4-nitropiridina (5,3 g, 33,43 mmol) y N,N-dimetiletanolamina (8 ml) en un tubo a presión y se agitaron a 110 °C durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida para eliminar el exceso de N,N-dimetiletanolamina. El residuo de color amarillo resultante se diluyó con HCl 1 N, y se recogió por filtración un sólido de color amarillo, que se identificó como 2-cloro-4-nitropiridina. La solución acuosa ácida se lavó con EtOAc (x 2), se hizo básica mediante la adición de NaOH 3 N, y se extrajo en EtOAc (x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío, produciendo 3,55 g (rendimiento de 50,3 %) de N,N-dimetil-N'-(4-nitro-piridin-2-il)-etano-1,2-diamina en forma de un sólido de color naranja.

Este producto (3,55 g, 16,807 mmol) se disolvió en 60 ml etanol. Se añadieron aproximadamente cinco gotas de HCl conc., seguido de la adición de una punta de espátula de Pd/C (10 % p). El recipiente de reacción se purgó con N₂, se cargó con H₂ y se evacuó tres veces, y se cargó con H₂ a una presión de 0,41 MPa (60 psi). Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, se verificó la reducción completa del grupo nitro mediante LC/MS. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó al vacío. Después, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes al vacío, se obtuvieron 2,95 g (rendimiento de 48,7 % en dos etapas) de 2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamina en forma de un sólido ceroso de color rojo.

Se suspendieron 2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (358,2 mg, 1,0 mmol), 2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamina (362,5 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.), acetato de paladio (II) (11,2 mg, 5 % mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (55,4 mg, 10 % mol) y terc-butóxido sódico (192,2 mg, 2,0 mmol, 2,0 equiv.) en 4 ml de tolueno. La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se diluyó con agua. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc x 3 y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El nitrilo intermedio y la amida deseada se recogieron y se combinaron después de purificación por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), y se disolvieron en 20 ml de 4:1 de EtOH/DMSO. Se añadieron cinco gotas de NaOH 1 N y cinco gotas de H₂O₂ a 30 %, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH), produciendo 347,3 mg (rendimiento de 72,9 %) de una espuma de color rosa. Esta se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con un equivalente de ácido metanosulfónico, agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título. LCMS m/z (M+H) = 477,3.

Ejemplo 30



2-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-9,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 30)

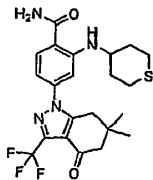
Una mezcla de 2,4-difluoro-benzonitrilo (1,39 g, 10 mmol), 3-amino-propano-1,2-diol (0,911 g, 10 mmol) y etil-diisopropil-amina (1,74 ml) en DMSO (10 ml) se sometió a microondas a 200 °C durante 7 min. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc-Hexano 1:1) para dar 2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-fluoro-benzonitrilo (0,87 g, rendimiento de 41,4 %). LCMS (m/z): M+H = 211.

A una mezcla de 6,6-dimetil-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (0,961 g, 4,14 mmol, 1 equiv.) y NaH (99 mg, 4,14 mmol, 1 equiv.) en dimetilacetamida (20 ml) se añadió lentamente 2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-fluoro-benzonitrilo (0,87 g, 4,14 mmol, 1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante una noche, se enfrió, se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, eluida con EtOAc para dar 2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (1,7 g, rendimiento de 97 %). LCMS (m/z): M+H = 423.

Se disolvieron 2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzonitrilo (1,7 g, 4 mmol, 1 equiv.), NaOH (806 mg, 20 mmol, 5 equiv.) y H₂O₂ (3 ml) en EtOH-agua (4:1) (40 ml). La mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 15 min, después se concentró a sequedad y se purificó por

cromatografía ultrarrápida, eluida con MeOH a 10 % en EtOAc para dar 2-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida pura (0,52 g, rendimiento de 29 %). LCMS (m/z): M+H = 441.

Ejemplo 31

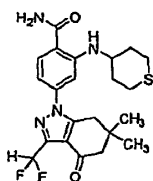


5 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida (Compuesto 31)

10 Se añadieron 1-(2-bromo-4-cianofen-4-il)-3-trifluorometil-6,6-dimetiltetrahydroindazol-4-ona (313 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (8,7 mg, 5 % mol), DPPF (44,5 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (153 mg, 1,52 mmol) a un vial para microondas. Se añadieron tolueno (1 ml) y 4-aminotetrahidrotiopirano (116 mg, 1,3 equiv. mol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 20 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y EtOAc. El producto se recuperó en forma de un sólido de color blanquecino (23 mg, 7 %), LCMS (M+H)⁺ = 449,4

15 Este pirazol (23 mg, 0,05 mmol) se disolvió en etanol (0,8 ml) y DMSO (0,2 ml) a lo cual se añadió NaOH (5 N, 21 µl, 2 equiv. mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y EtOAc. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y EtOAc. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (16 mg, 67 %); LC/MS (m/z): M+H = 467,2.

Ejemplo 32

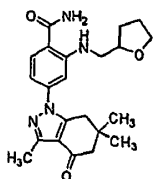


20 4-(3-Difluorometil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida (Compuesto 32)

25 Se añadieron 2-bromo-4-(3-difluorometil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (300 mg, 0,76 mmol), Pd(OAc)₂ (8,7 mg, 5 % mol), DPPF (44,5 mg, 10 % mol) y NaO^tBu (153 mg, 1,52 mmol) en un vial para microondas. Se añadieron tolueno (1 ml) y 4-aminotetrahidrotiopirano (116 mg, 1,3 equiv. mol) y el vial se evacuó y se cargó de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 15 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y EtOAc. El producto se recuperó en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 21%).

30 El producto pirazol anterior (70 mg, 0,16 mmol) se disolvió en etanol (0,8 ml) y DMSO (0,2 ml), a lo cual se añadió NaOH (5 N, 65 ml, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y EtOAc. El producto se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos y EtOAc. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, rendimiento de 56 %), LC/MS (m/z): M+H = 449,2.

Ejemplo 33



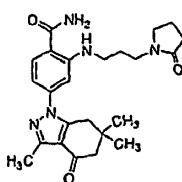
35 2-[(Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 33)

Se combinaron 2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (1,0 mmol, 358 mg),

acetato de paladio (0,13 mmol, 30 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1 mmol, 56 mg), t-butóxido sódico (2 mmol, 192 mg), tolueno (2 ml), y 2-(aminometil)tetrahidrofurano (3 mmol, 0,31 ml) en un tubo para microondas, se agitaron brevemente y secaron en un conjunto microondas Personal Chemistry a alta absorbancia a 110 °C durante 900 segundos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando el intermedio nitrilo deseado en forma de un sólido de color castaño (305 mg, rendimiento de 81 %).

Se añadieron DMSO (6 goas) y etanol (4 ml) al nitrilo anterior (0,79 mmol, 300 mg). El matraz se enfrió en un baño de aceite a 50 °C y se añadió KOH (5,8 mmol, 325 mg), seguido de peróxido de hidrógeno a 30 % (aprox. 10 mmol, 1 ml). Después de 45 minutos, la reacción se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (313 mg, rendimiento de 100 %). LCMS (m/z): M+H = 397,3.

Ejemplo 34

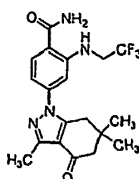


2-[3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 34)

Se combinaron 2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (1,0 mmol, 358 mg), acetato de paladio (0,13 mmol, 30 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1 mmol, 56 mg), t-butóxido sódico (2 mmol, 192 mg), tolueno (2 ml), y N-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (2 mmol, 0,28 ml) en un tubo para microondas de 2-5 ml, se agitaron brevemente y se calentaron en un conjunto microondas Personal Chemistry a alta absorbancia a 110 °C durante 900 segundos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando el nitrilo deseado en forma de un sólido de color castaño (258 mg, 61 %).

Se añadieron DMSO (0,1 ml) y etanol (4 ml) al nitrilo anterior (0,60 mmol, 250 mg). El matraz se enfrió en un baño de aceite a 50 °C y se añadió KOH (4,5 mmol, 255 mg), seguido de peróxido de hidrógeno a 30 % (aprox. 10 mmol, 1 ml). Después de 30 minutos, la reacción se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía del residuo proporcionó la benzamida del título en forma de un sólido de color blanco (187 mg, 71 %). LCMS (m/z): M+H = 438,2.

Ejemplo 35

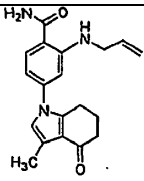
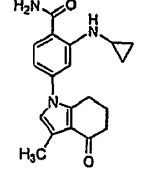
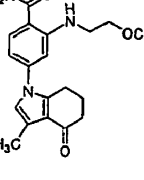
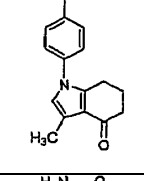
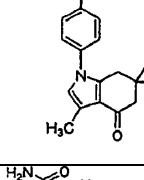
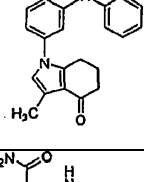
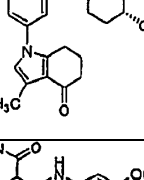
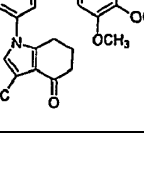


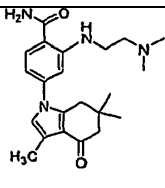
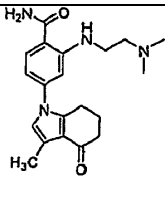
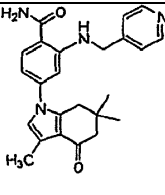
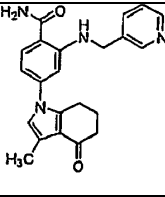
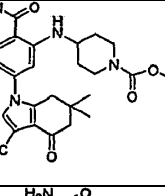
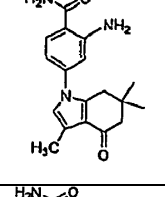
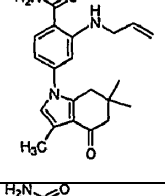
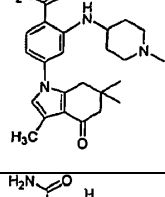
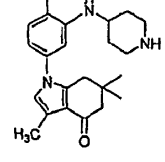
2-(2,2,2-Trifluoro-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida (Compuesto 35)

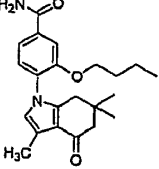
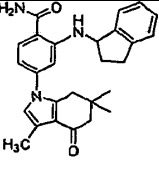
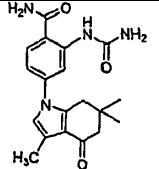
Se combinaron 2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo (2,0 mmol, 714 mg), acetato de paladio (0,13 mmol, 60 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,2 mmol, 112 mg), t-butóxido sódico (4 mmol, 384 mg), tolueno (4 ml) y 2,2,2-trifluoroetilamina (8 mmol, 0,63 ml) en un tubo para microondas de 2-5 ml, se agitaron brevemente y se calentaron en un conjunto microondas Personal Chemistry a alta absorbancia a 110 °C durante 900 segundos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando una mezcla del 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzonitrilo anticipado (346 mg, 50 %) en forma de un sólido de color castaño, y el último producto deseado, 2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida, en forma de un sólido de color castaño (77 mg, 10 %). LCMS (m/z): M+H = 395,1.

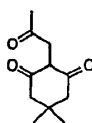
Ejemplo 36

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los procedimientos expuestos en los Esquemas 1-4 anteriores y descritos en los ejemplos anteriores.

Nº de compuesto	Estructura	Nombre
36		2-(alilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 324,1
37		2-(ciclopropilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 324,1
38		2-(2-metoxietilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 342,1
39		4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 269,1
40		4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 297,1
41		4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(fenilamino)benzamida; M+H = 360,1
42		2-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 382,2
43		4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxiohenilamino)benzamida; M+H = 450,2

Nº de compuesto	Estructura	Nombre
44		<p>2-(2-(dimetilamino)etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 383,2</p>
45		<p>2-(2-(dimetilamino)etilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 355,2</p>
46		<p>2-(piridin-4-ilmetilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>N+H = 403,2</p>
47		<p>4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(piridin-3-ilmetilamino)benzamida;</p> <p>M+H = 375,1</p>
48		<p>4-(2-carbamoil-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;</p> <p>M+H = 495,2</p>
49		<p>2-amino-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-9,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 312,1</p>
50		<p>2-(alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 352,2</p>
51		<p>2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 409,2</p>
52		<p>2-(piperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;</p> <p>M+H = 395,2</p>

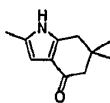
Nº de compuesto	Estructura	Nombre
53		3-butoxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 369,2
54		2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 428,2
55		1-(2-carbamoyl-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)fenil)urea M+H = 355,1

Ejemplo 37

5,5-dimetil-2-(2-oxopropil)ciclohexano-1,3-diona (Compuesto 56)

- 5 Un matraz secado al horno se cargó con hidruro sódico (3,61 g, 142,7 mmol), a lo que se añadieron 200 ml de DMF anhidra. El matraz se enfrió en un baño de hielo antes de añadir 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (20,0 g, 142,7 mmol) y cloroacetona (11,36 ml, 142,7 mmol) en 100 ml de DMF de una manera controlada. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Se añadió NH₄Cl saturado y la mezcla se lavó varias veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y de disolvente se eliminó al vacío (por debajo de 40 °C). LCMS m/z M+H = 197,1.

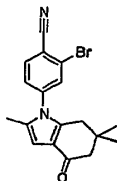
10

Ejemplo 38

2,6,6-trimetil-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona (Compuesto 57)

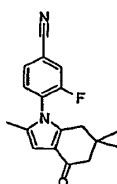
- 15 La tri-cetona en crudo del Ejemplo 37 se disolvió en 300 ml de ácido acético a lo que se añadió acetato de amonio (55 g, 0,714 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C hasta que todo el material de partida hubo desaparecido (2-3 h), se enfrió a TA, se añadió a H₂O y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (x 3), salmuera (x 1) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo oleoso se pasó a través de un lecho de sílice. Las fracciones adecuadas se recogieron y el disolvente se retiró. El sólido resultante se lavó con EtOAc y hexanos (si se añaden demasiados hexanos, el material que se extraiga de la solución después de la adición de EtOAc será gomoso. Para remediar esto añadir simplemente un poco de EtOAc). El sólido se filtró y se lavó con hexanos. Puede recuperarse más cantidad de sólido eliminando el disolvente y repitiendo este procedimiento. LCMS m/z M+H = 178,1. Se recogieron aproximadamente 5 g de un sólido de color castaño y se identificaron como 2,6,6-trimetiltetrahidroindol-4-ona.

20

Ejemplo 39

2-bromo-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzonitrilo (Compuesto 58)

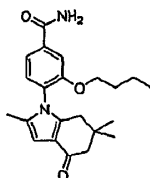
- 5 Se disolvieron pirrol (2,6,6-trimetiltetrahidroindol-4-ona) (1,5 g, 8,5 mmol) y 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo (1,69 g, 8,5 mmol) en DMF anhidra (50 ml). A esto se añadió NaH (95 %, 408 mg, 17,0 mmol) y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a TA y se añadió H₂O. El producto se extrajo de la solución y se filtró y se secó al vacío (2,4 g, 79 %). (100 % limpio según LCMS, M+H de producto = 357).

Ejemplo 40

- 10 3-fluoro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzonitrilo (Compuesto 59)

- Se disolvieron pirrol (2,6,6-trimetiltetrahidroindol-4-ona) (1,0 g, 5,6 mmol) y 3,4-difluorobenzonitrilo (785 mg, 5,6 mmol) en DMF anhidra (20 ml). A esto se añadió NaH (95 %, 270 mg, 11,2 mmol) y se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se lavó con H₂O y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (1:1) dio el producto en forma de un sólido de color amarillo (100 % limpio según LCMS, M+H de producto = 397,1).

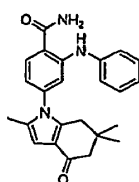
- 15

Ejemplo 41

3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida (Compuesto 60)

- 20 Se disolvieron 3-fluoro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzonitrilo (148 mg, 0,5 mmol) y 1-butanol (185,3 mg, 2,5 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml). A esta solución se añadió NaH (24,0 mg, 1 mmol). Después de purgar el recipiente de reacción (Personal Chemistry Microwave Vial) con nitrógeno, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 300 segundos en un Emyrs Optimizer Microwave. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo en EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo de color amarillo, (3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-benzonitrilo) se disolvió en EtOH (3 ml) y se trató con 1 ml de NaOH 1 N (ac.) y una cantidad catalítica de H₂O₂. La conversión cuantitativa del nitrilo en la amida sucedió después de calentar esta solución a 65 °C durante 3 horas. La cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc dio el producto en forma de un sólido de color blanco (119,9 mg, 65 %). (100 % limpio según LC/MS, M+H de producto = 369,2).

- 25

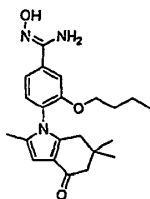
Ejemplo 42

- 30

2-(fenilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida (Compuesto 61)

Se pusieron 2-bromo-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzonitrilo (107,2 mg, 0,3 mmol), anilina (111,8 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (10,1 mmol, 5 % mol), DPPF (16,6 mg, 10 % mol) y NaOtBu (57,7 mg, 0,6 mmol) en un Vial para microondas Personal Chemistry. Los reactivos se suspendieron en 2,5 ml de tolueno anhidro y el recipiente se purgó con nitrógeno. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 480 segundos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla resultante se filtró a través de SiO₂ (eluido con 2:1 de EtOAc/hexanos) y el eluyente se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en 2 ml de EtOH y se trató con 0,6 ml de NaOH 1 N y una cantidad catalítica de H₂O₂. Después de agitar esta solución a 50 °C durante 2 horas, la mezcla de nitrilo y amida se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/hexanos). El producto, 2-(fenilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida, se aisló en forma de un polvo de color amarillo (55,6 mg, 47 %). (100 % limpio según LC/MS, M+H de producto = 388,1). El nitrilo correspondiente también se aisló (46,9 mg, 42 %). (100 % limpio según LC/MS).

Ejemplo 43



15 (Z)-3-butoxi-N'-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzimidamida (Compuesto 62)

El tratamiento de 3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzonitrilo con hidrocloreuro de hidroxilamina proporcionó el compuesto del título, LCMS m/z M+H = 384,2.

Ejemplo 44

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los procedimientos expuestos en el Esquema 7-9 y descritos en los ejemplos anteriores.

Nº de compuesto	Estructura	Nombre
63		2-Bencilamino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; M+H = 402,2
64		3-Prop-2-inoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; M+H = 351,1
65		2-Etil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; M+H = 321,1
66		2-(4-Metoxi-fenilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; M+H = 418,2

Nº de compuesto	Estructura	Nombre
67		2-Ciclohexilamino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; M+H = 394,1
68		2-(butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida; M+H = 368,2
69		4-Metil-3-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida M+H = 311,1

Ejemplo 45

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los procedimientos expuestos en el Esquema 1-9 y descritos en los ejemplos anteriores.

Nº de compuesto	M+H	Nombre
70	379,1	3-(3-tienil)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
71	311,1	2-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
72	412,1	2-[(3-etinilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
73	422,1	2-[(4-clorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
74	360,1	2-anilino-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
75	389,1	3-anilino-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridin-2-carboxamida
76	478,2	2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
77	374,1	2-piridin-4-il-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
78	412,2	N-[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]-L-valina
79	382,2	2-morfolin-4-il-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
80	363,1	2-(1H-imidazol-1-il)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
81	513,2	4-(3-cloro-2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida
82	404,1	2-[(4-hidroxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
83	406,2	2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
84	393,1	2-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
85	403,1	2-{{[4-(aminocarbonil)fenil]amino}-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
86	436,1	4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida
87	419,2	2-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
88	310,1	2-(alilamino)-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
89	283,1	4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
90	361	3-bromo-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
91	338,1	2-(alilamino)-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
92	356,1	4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(2-metoxietil)amino]benzamida
93	519,2	2-({[3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil]amino}-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
94	397,2	2-(morfolin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
95	371,2	2-[(2-metoxietil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
96	425,2	2-[(2-morfolin-4-iletel)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
97	389,1	2-(piridin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
98	354,1	2-(acetilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
99	395,2	2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
100	367,2	2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
101	384,1	2-[(metoxiacetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
102	326,1	2-etil-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
103	386,1	2-(butiltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
104	505,2	2-({[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil]amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
105	406,1	2-(piridin-4-iltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
106	417,2	2-{{(1R)-1-feniletel]amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
107	533,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida
108	476,2	2-({[2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il]amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
109	480,2	2-{{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
110	359,1	4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida
111	455,2	acetato de 2-[(2-[(2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino)etil]amino]-2-oxoetilo
112	413,2	2-{{[2-(glicoloilamino)etil]amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida

Nº de compuesto	M+H	Nombre
113	419,1	2-{{2-(metilsulfonyl)etil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
114	419,2	2-{{4-metoxifenil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
115	406,1	2-{{6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
116	415,2	2-(ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]benzamida
117	367,2	2-(ciclobutilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
118	455,2	2-[trans-4-(2-Hidroxi-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida
119	411,2	2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida
120	415,2	2-(2-Metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida;
12 ¹	415,2	2-{{3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
122	469,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-metoxi-1-(metoximetil)etil}amino}benzamida
123	451,1	2-{{3-(metilsulfinil)fenil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
124	528,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-{{1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il}amino}benzamida
125	465,2	4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida
126	509,2	4-(6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-2-[trans-4-(2-hidroxi-etoxi)-ciclohexilamino]-benzamida
127	537,3	2-{{1-(3-morfolin-4-ilpropanoil)piperidin-4-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
128	508,2	2-[trans-4-(2-Amino-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida
129	453,2	2-{{1-glicilpiperidin-4-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
130	454,2	2-[trans-4-(2-Amino-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-il)-benzamida
131	446,1	2-{{1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
132	433,1	2-{{3-(metilsulfonyl)propil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
133	488,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-{{(metilsulfonyl)amino}etil}amino}benzamida
134	338,1	4-(3-but-3-en-1-il-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida
135	460,1	2-{{(3S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida

Nº de compuesto	M+H	Nombre
136	502,1	2-((2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida
137	327,1	4-[3-(2-Amino-etil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-benzamida

Ejemplo 46

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente según los procedimientos expuestos en los Esquemas 1-9 anteriores y descritos en los ejemplos anteriores.

Nº de compuesto	M+H	Nombre
138	285,1	ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoico;
139	284,1	4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
140	297,1	4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
141	313,1	4-[(4Z)-4-(metoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
142	299,1	4-[(4Z)-4-(hidroxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
143	311,1	4-metil-3-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
144	297,1	3-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
145	332,1	ácido 2-cloro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzoico;
146	327,1	4-[(4Z)-4-(etoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
147	375,1	4-[(4Z)-6,6-dimetil-4-(fenoxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
148	355,2	4-[(4Z)-4-(isobutoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
149	339,1	4-[(4Z)-4-[(aliloxi)imino]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
150	383,2	4-[(4Z)-6,6-dimetil-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)imino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
151	389,1	4-[(4Z)-4-[(benziloxi)imino]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
152	312,1	4-[(4E)-4-(hidroxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
153	326,1	4-[(4E)-4-(metoxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
154	352,1	4-[(4E)-4-[(aliloxi)imino]-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
155	368,2	4-[(4E)-4-(isobutoxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
156	402,2	4-[(4E)-4-[(benziloxi)imino]-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
157	340,1	3-[(4Z)-4-(metoxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]-4-metilbenzamida;
158	326,1	3-[(4Z)-4-(hidroxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]-4-metilbenzamida;
159	377,1	ácido 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzoico;
160	376,1	4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
161	391,1	4-[(4Z)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(hidroxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
162	365,1	2-(trifluorometil)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
163	327,1	2-metoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
164	369,2	2-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
165	368,2	2-(butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
166	385,2	3-(2-etoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
167	371,1	3-(2-metoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
168	341,1	2-etoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
169	357,1	2-(2-hidroxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
170	370,2	2-[(2-metoxietil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
171	385,2	2-(2-etoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
172	255,1	4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
173	384,2	3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
174	397,2	3-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
175	407,1	3-(4-fluorofenoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
176	383,2	2-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
177	388,1	2-anilino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
178	315,1	3-fluoro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
179	359,1	4-(6,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
180	331,1	2-cloro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
181	402,2	2-(bencilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
182	375	2-bromo-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
183	357,1	3-(2-hidroxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
184	312,1	2-amino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
185	385,1	3-(terc-butiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
186	405,1	3-(feniltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
187	385,1	3-(butiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
188	340,1	2-(dimetilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
189	327,1	3-metoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
190	341,1	3-etoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
191	355,1	3-propoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
192	403,1	3-(benziloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
193	426,2	3-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
194	404,1	3-(piridin-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
195	404,1	3-(piridin-4-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
196	399,2	3-(2-isopropoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
197	410,2	3-(2-pirrolidin-2-iletexi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
198	411,2	3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
199	397,2	3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
200	368,2	3-(butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
201	331,1	3-cloro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
202	393,1	3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
203	418,2	2-[(4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
204	370,1	ácido 3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzoico;
205	388,1	3-anilino-4-(2,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
206	402,2	3-(bencilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
207	371,1	3-(3-hidroxipropoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
208	385,2	3-(3-hidroxibutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
209	387,1	3-(2,3-dihidroxipropoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
210	340,1	N-butyl-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
211	383,2	3-(2-metilbutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
212	383,2	3-(pentiloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
213	383,2	3-(3-metilbutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
214	313,1	3-hidroxil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
215	360,1	4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N-fenilbenzamida;
216	394,2	2-(ciclohexilamino)-9-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
217	395,2	3-(ciclohexiloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
218	381,2	3-(pent-4-en-1-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
219	432,1	2-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-9,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
220	396,2	2-(hexilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
221	341,1	3-butoxi-4-(2-metil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
222	385,2	3-(4-hidroxibutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
223	397,2	3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-4-(2,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
224	384,2	3-(4-aminobutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
225	383,1	3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
226	397,2	3-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
227	381,2	3-[(1-etilprop-2-en-1-il)oxi]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
228	362	2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
229	409,1	3-(2-tienilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
230	283,1	9-(6,6-dimetil-4-oxo-9,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
231	390,1	2-[(metilsulfonyl)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
232	354,1	2-(acetilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
233	355,1	2-[(aminocarbonil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
234	416,1	2-(benzoilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
235	382,2	2-(butirilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
236	342,1	3-etoxi-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridin-2-carboxamida;
237	389,1	2-(piridin-3-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
238	390,1	ácido 2-(piridin-2-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzoico;
239	432,2	2-[(3-etoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
240	418,2	2-[(3-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
241	356,1	3-butoxi-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
242	371,2	3-butoxi-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N'-hidroxibencenocarboximidamida;
243	326,1	N'-hidroxi-3-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
244	311,1	3-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
245	346,1	2-cloro-N-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
246	348,1	2,3-difluoro-N-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
247	355,1	8-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carboxamida;
248	367,2	2-pentil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
249	367,2	3-pentil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
250	460,2	2-[(4-butoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
251	403,2	2-anilino-N'-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
252	472,1	2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
253	440,1	2-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
254	436,1	2-[(2-cloro-4-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-

Nº de compuesto	M+H	Nombre
		il)benzamida;
255	452,1	2-[(2-cloro-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
256	448,2	2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
257	436,2	2-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
258	448,2	2-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
259	448,2	2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
260	432,2	2-[(4-etoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
261	406,1	2-[(4-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
262	389,1	2-fenoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
263	405,1	2-(feniltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
264	352,1	2-(ciclopropilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
265	350,1	2-(prop-2-il-1-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
266	371,1	3-(propiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
267	386,1	N-hidroxi-3-(propiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzenocarboximidamida;
268	460,2	N-[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]-L-fenilalanina;
269	371,2	3-butoxi-4-[(4Z)-4-(hidroxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
270	469,3	3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzoato de 2-(dietilamino)etilo;
271	546,1	2-[(2-cloro-3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(3-cloro-2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
272	464,2	4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
273	450,2	4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
274	442,1	2-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
275	410,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
276	408,2	2-[(4-oxociclohexil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
277	402,2	2-[(4-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
278	428,2	2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
279	430,2	2-[(2-propilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
280	430,2	2-[(2-isopropilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
281	351,1	2-(3-hidroxi-prop-1-il-1-il)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
282	512,1	2-[(2-cloro-3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
283	331,1	4-(4-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
284	442,1	2-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
285	492,2	2-[(3,4,5-trimetoxibencil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
286	406,1	2-[(2-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
287	406,2	2-[(3-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
288	420,2	2-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
289	434,2	2-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
290	436,2	2-[(2-fluoro-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
291	396,2	2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
292	424,1	2-[(2,4-difluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
293	424,1	2-[(3,4-difluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
294	445,2	2-anilino-4-{5-[(dimetilamino)metil]-2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il}benzamida;
295	346,1	4-[(4E)-4-(hidroxiimino)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
296	494,2	2-[[4-(benziloxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
297	396,2	2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
298	398,2	2-[(1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
299	384,2	2-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
300	400,2	2-[[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
301	356,1	2-[(4-hidroxi-butil)amino]-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
302	411,2	4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]benzamida;
303	403,2	2-[(piridin-2-ilmetil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
304	503,2	2-[[2-(dietilamino)-4-etoxifenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
305	454,1	2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
306	462,2	2-[(3,4-dimetoxibencil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
		il)benzamida;
307	370,2	2-[(3-hidroxiopropil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
308	352,1	2-(alilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
309	493,2	4-[(4E)-4-(hidroxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
310	384,2	2-[(3-metoxipropil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
311	389,1	2-(piridin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
312	420,2	2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
313	406,2	2-[[2-(1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
314	379,1	2-(isoxazol-3-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
315	403,2	2-[(piridin-3-ilmetil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
316	340,1	4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)ftalamida;
317	348	3-bromo-N'-hidroxi-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
318	342,1	ácido 4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)ftálico;
319	467,3	2-[(10-aminodecil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
320	324,1	2-(alilamino)-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
321	386,1	2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
322	338,1	2-(ciclopropilamino)-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
323	342,1	2-[(2-metoxietil)amino]-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
324	324,1	3-[(ciclopropilmetil)amino]-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
325	492,2	2-[[3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
326	324,1	2-(alilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
327	324,1	2-(ciclopropilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
328	342,1	2-[(2-metoxietil)amino]-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
329	269,1	4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
330	297,1	4-(3-etil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
331	269,1	4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
332	487,2	2-[(2-{2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
333	382,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
334	297,1	4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
335	360,1	2-anilino-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
336	382,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
337	396,2	4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
338	374,1	2-anilino-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
339	450,2	4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
340	383,2	2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
341	355,2	2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
342	395,2	2-(piperidin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
343	298,1	4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
344	333	2-bromo-5-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
345	410,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
346	409,2	2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
347	453,2	ácido (4-{[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino}piperidin-1-il)acético;
348	370,2	2-[(2-metoxietil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
349	403,2	2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
350	396,2	2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
351	478,2	2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
352	340,1	4-(3-isobutil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
353	312,1	2-amino-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
354	352,1	2-(alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
355	409,2	2-[(1-metilpiperidin-9-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
356	395,2	2-(piperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
357	369,2	3-butoxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
358	428,2	2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
359	408,2	2-[(4-oxociclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
360	355,1	2-[(aminocarbonil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
361	397,2	2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
362	376	2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
363	440,2	2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
		il)benzamida;
364	397,2	2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
365	523,3	2-[[trans-4-(2-morfolin-4-iletoksi)ciclohexil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
366	435,2	2-[(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
367	312,1	4-(3-etil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
368	394,2	2-(ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
369	410,2	2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
370	353,1	2-(ciclopropilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
371	352,1	2-(ciclopropilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
372	366,2	2-[(ciclopropilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
373	448,2	2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
374	449,2	2-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
375	479,2	2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
376	519,2	2-([3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
377	411,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
378	409,2	2-[(4-oxociclohexil)aminol]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
379	412,1	acetato de 2-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)fenil]amino]-2-oxoetilo;
380	385,2	2-[(3-metoxipropil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
381	421,2	2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
382	467,2	Glicinato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
383	355,2	2-[(2-aminoetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
384	452,2	Acetato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
385	383,2	4-(3-etil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]benzamida;
386	413,2	2-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
387	393,1	2-[(2-furilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
388	392,1	2-[(2-furilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)benzamida;
389	425,2	2-[(2-piperazin-1-iletil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
390	424,2	2-[(2-piperazin-1-iletil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
391	506,2	2-[(3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
392	352,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
393	353,1	2-(alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
394	468,2	Glicinato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
395	411,2	2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
396	324	4-[4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
397	398,2	4-(3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N'-hidroxi-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]bencenocarboximidamida;
398	424,2	2-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
399	423,2	2-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
400	384,2	2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
401	495,2	N,N-dimetilglicinato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
402	332,1	3-cloro-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
403	299,1	ácido 4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoico;
404	390,1	2-(piridin-3-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
405	407,1	2-(piridin-4-iltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
406	452,2	2-[(1-glicilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
407	314,1	N-hidroxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
408	356,1	N-(2-metoxietil)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
409	416,2	2-[[[(1R)-1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
410	423,2	2-[(1-etilpiperidin-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
411	416,2	2-[[[(1S)-1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
412	417,2	2-[[[(1S)-1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
413	424,2	2-[(trans-4-metoxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-

Nº de compuesto	M+H	Nombre
		il)benzamida;
414	438,2	2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
415	574,2	2-([3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil]amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
416	447,1	2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
417	423,1	2-[(3-clorofenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
418	419,2	2-[(3-metoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
419	477,2	2-([2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
420	465,2	9-[6,6-dimetil-9-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
421	451,1	4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
422	445,2	2-([(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
423	445,2	2-([(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-9-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
424	433,1	ácido 3-([2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino)benzoico;
425	496,2	N,N-dimetilglicinato de trans-4-([2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino)ciclohexilo;
426	430,1	2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
427	446,1	2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
428	382,2	4-(3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[b]pirrol-1(4H)-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
429	387,1	2-([2-(metiltio)etil]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
430	560,2	2-([3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil]amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
431	531,2	2-([2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il]amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
432	511,2	(acetiloxi)acetato de trans-4-([2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino)ciclohexilo;
433	413,1	2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
434	429,1	2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
435	445,2	2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-9,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
436	432,2	2-[[3-(aminocarbonil)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
437	379,2	2-(ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
438	395,1	2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
439	413,2	2-[[3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
440	420,2	2-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
441	420,2	2-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
442	483,2	Metoxiacetato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
443	491,2	2-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
444	424,2	2-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
445	473,1	2-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
446	433,2	4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
447	447,2	4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
448	467,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)benzamida;
449	449,1	4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)benzamida;
450	385,2	2-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
451	460,2	N-(2-aminofenil)-3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
452	410,2	2-[[3S)-6-oxopiperidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
453	482,2	L-Alaninato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
454	482,2	D-alaninato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
455	481,2	L-alaninato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
456	481,2	D-alaninato de trans-4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
457	427,1	ácido 1-[4-(aminocarbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
458	475,1	5-bromo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
459	411,2	2-[(3-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
460	439,2	ácido 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico;
461	522,2	Glicinato de trans-4-([2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]fenil]amino)ciclohexilo;
462	509,3	L-Valinato de trans-4-([2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)fenil]amino)ciclohexilo;
463	429,2	2-[(2,6-dihidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
464	433,1	2-(ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]benzamida;
465	445,2	4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-oxociclohexil)amino]benzamida;
466	463,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-oxociclohexil)amino]benzamida;
467	483,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]benzamida;
468	465,1	4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]benzamida;
469	393,2	2-(ciclohex-3-en-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
470	427,2	2-[[3-(3S,4R)-3,4-dihidroxiciclohexil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
471	473,1	2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
472	504,2	Glicinato de trans-4-([2-(aminocarbonil)-5-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]fenil]amino)ciclohexilo;
473	467,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(3-etinilfenil)amino]benzamida;
474	383,2	4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
475	492,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]benzamida;
476	365,1	4-(trifluorometil)-3-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida;
477	465,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
478	435,1	2-[[3-(metiltio)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
479	366,1	4-(trifluorometil)-3-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzamida;
480	338,1	3-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-4-(trifluorometil)benzamida;

Nº de compuesto	M+H	Nombre
481	465,2	2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
482	450,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida;
483	492,2	2-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
484	540,2	2-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-4-[6,6-dimetil-9-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
485	521,2	4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-9-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida;
486	445	2-bromo-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-N'-hidroxibencenocarboximidamida;
487	526,2	2-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
488	526,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-fenilpiperidin-4-il)amino]benzamida;
489	524,2	ácido (({4E)-1-[4-(aminocarbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-6,6-dimetil-3-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-9H-indazol-4-iliden]amino)oxi)acético;
490	471,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]amino]benzamida;
491	437,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]benzamida;
492	536,2	L-alaninato de trans-4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexilo; metanosulfonato
493	564,2	L-valinato de trans-4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexilo, metanosulfonato;
494	505,2	2-[alil(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
495	536,2	Trans-4-[2-carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido 2-amino-propiónico;
496	513,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)benzamida;
497	539,2	2-[(2,3-dihidroxipropil)(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
498	507,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)(2-oxoetil)amino]benzamida;
499	441,1	2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
500	442,1	Ácido 2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzoico;
501	597,2	Diacetato de 2-(acetoximetil)-2-(2-carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenilamino)propano-1,3-diilo;
502	555,2	Diacetato de 2-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diilo;

ES 2 527 770 T3

Nº de compuesto	M+H	Nombre
503	513,1	Acetato de 2-((2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil)amino)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo;
504	509,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)(2-hidroxietil)amino]benzamida;
505	555,1	2-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
506	550,3	2-({1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
507	501,2	2-[(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-9-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
508	501,2	2-[[1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
509	422,2	2-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
510	460,1	2-[[3-(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
511	467,2	2-[(1-beta-alanilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
512	493,2	2-[(1-proliilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
513	424,2	2-[[3-(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
514	453,2	(3R)-3-{{2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil}amino}-N,N-dimetilpirrolidin-1-carboxamida;
515	523,2	Ácido [[2-carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-fenil]-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-acético;
516	419,2	2-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
517	451,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]amino}benzamida;
518	451,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino}benzamida;
519	397,2	2-[[2-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
520	505,2	2-[[trans-4-(aliloxi)ciclohexil]amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
521	397,2	2-[[2-(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
522	473,2	2-[(1-isonicotinoilazetidín-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
523	473,2	2-[[1-(piridin-3-ilcarbonil)azetidín-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
524	509,2	2-[[1-(3-morfolín-4-ilpropanoil)azetidín-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

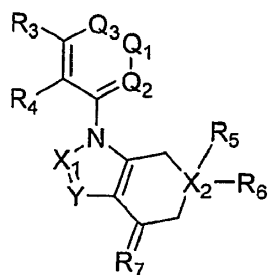
Nº de compuesto	M+H	Nombre
525	522,3	2-({1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]azetidín-3-il}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
526	401,1	2-{{3-(metiltio)propil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
527	437,1	2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-4-{{(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino}benzamida;
528	385,2	2-{{(1S)-2-metoxi-1-metiletil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
529	396,2	2-(tetrahidro-2H-piran-2-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
530	655,3	2-[[trans-4-(aliloxi)ciclohexil](3,5-dimetoxibencil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
531	689,3	2-[[trans-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)ciclohexil](3,5-dimetoxibencil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
532	404,1	4-{3-[(benziloxi)metil]-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il}benzamida;
533	448,2	2-{{2-[(dimetilamino)sulfonil]etil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
534	382,2	hidrocloruro de 2-{{(3S)-pirrolidin-3-ilamino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
535	424,2	2-{{(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
536	507,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil}amino}benzamida;
537	539,2	2-{{4-(2,3-dihidroxiopropoxi)ciclohexil}amino}-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
538	516,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-[(isopropilsulfonil)amino]etil}amino}benzamida ;
539	509,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil}amino}benzamida;
540	523,2	ácido {{trans-4-{{2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino}ciclohexil}oxi}acético;
541	550,1	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-[(fenilsulfonil)amino]etil}amino}benzamida;
542	490,2	2-{{2-(morfolin-4-il sulfonil)etil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
543	327,1	4-[3-(2-aminoetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
544	451,1	2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-4-{metil{{(3R)-tetrahidrofuran-3-il}amino}benzamida;
545	439,1	2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-4-{{2-metoxi-1-metiletil}amino}benzamida;
546	430	4-bromo-2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
547	425,2	4-(3-etil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-{{trans-4-hidroxiciclohexil}amino}benzamida;

Nº de compuesto	M+H	Nombre
548	522,2	4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-((2E)-2-(hidroxiimino)etil)oxi)ciclohexil)amino]benzamida
549	453,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3-isobutil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
550	437,2	4-(3-ciclopropil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
551	426,2	metanosulfonato de 4-[3-(aminometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida (sal);
552	452,2	2-[(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
553	440,2	4-[3-(2-aminoetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
554	439,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3-isopropil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
555	437,1	2-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)benzamida;
556	451,2	4-[3-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
557	424,2	2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(2,3,6,6-tetrametil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
558	338,1	4-[3-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
559	398,2	2-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

Ejemplo 47

Se representan compuestos adicionales de la invención mediante la Fórmula XXIII y tienen sustituyentes R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Q₁, Q₂, Q₃, Y, X₁ y X₂ como se enumeran más adelante en las tablas. Estos compuestos se preparan esencialmente según los procedimientos expuestos en los Esquemas 1-9 anteriores y se describen más adelante en los ejemplos.

5



XXIII

Tabla A1. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

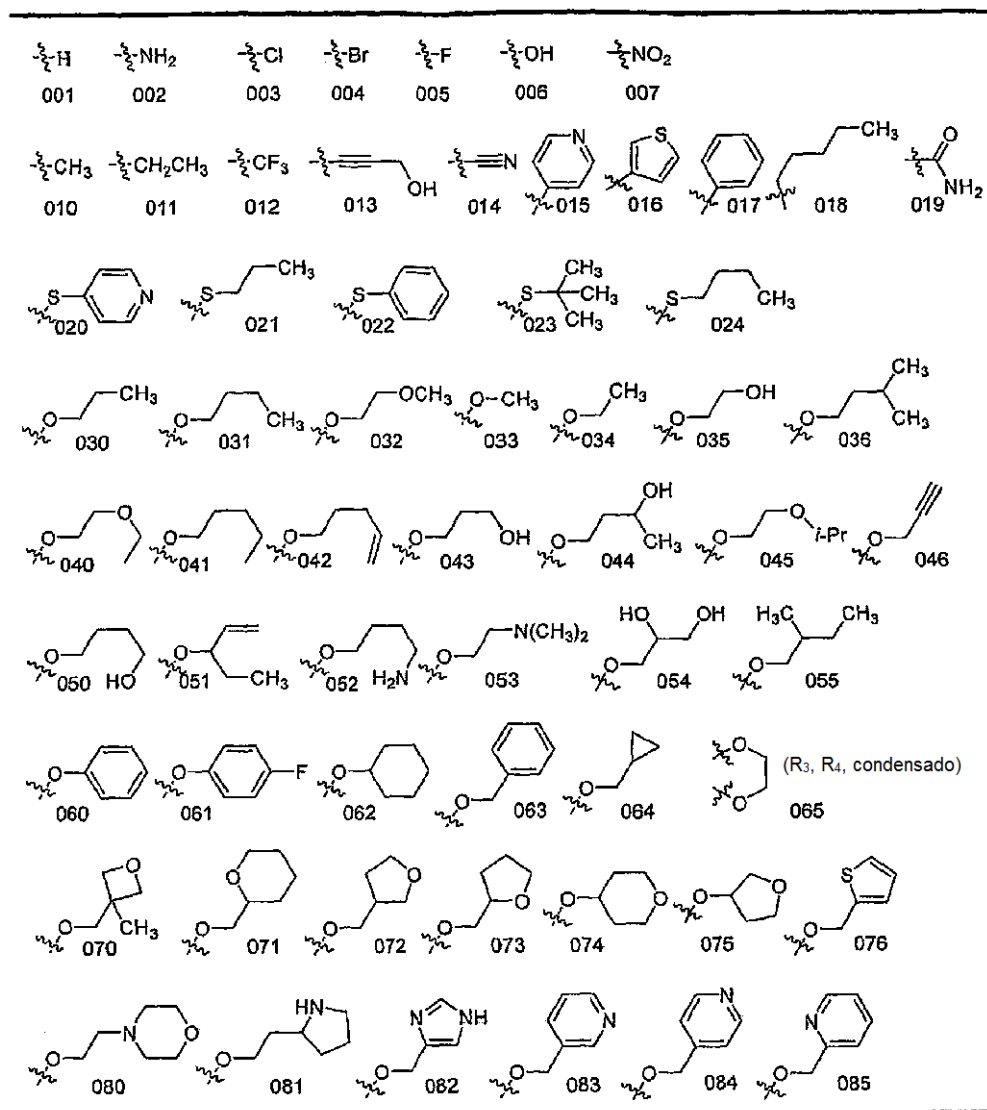


Tabla A2. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

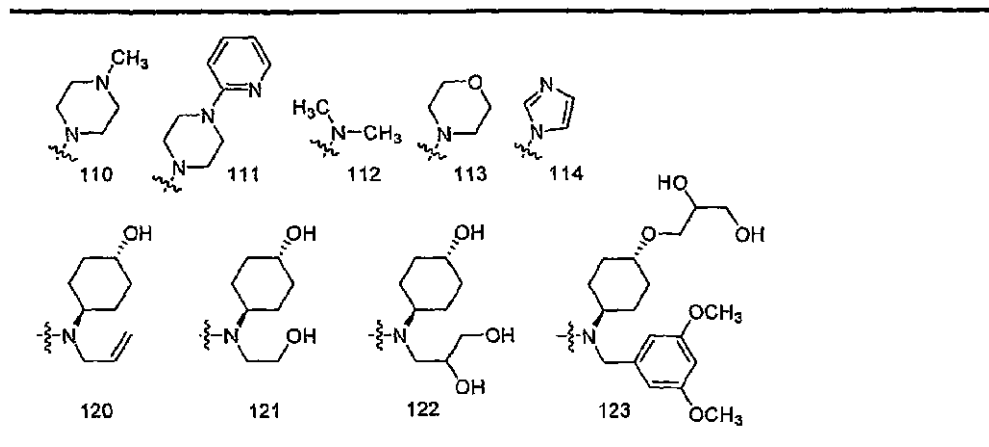


Tabla A3. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

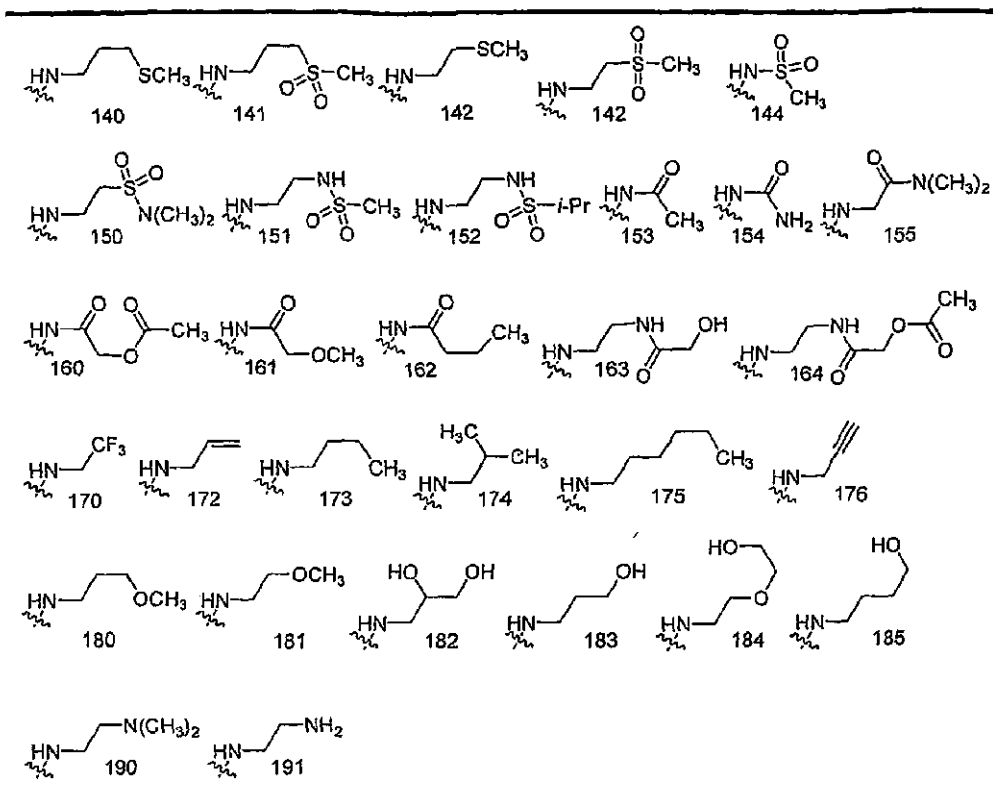


Tabla A4. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

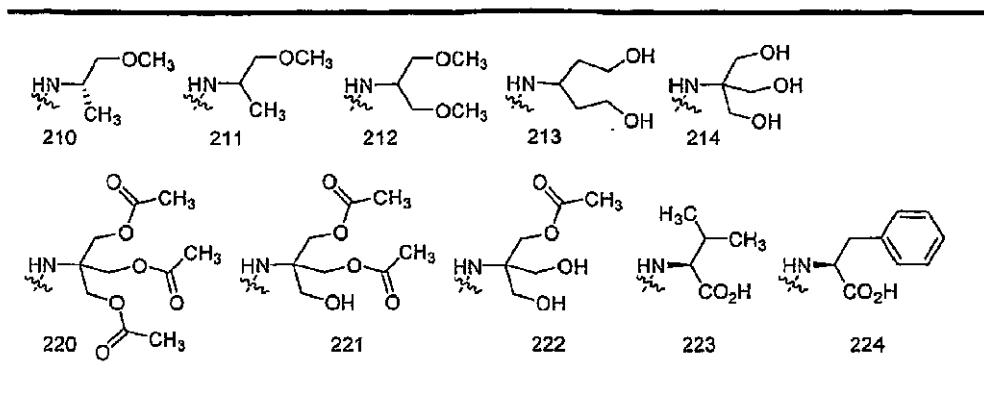


Tabla A5. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

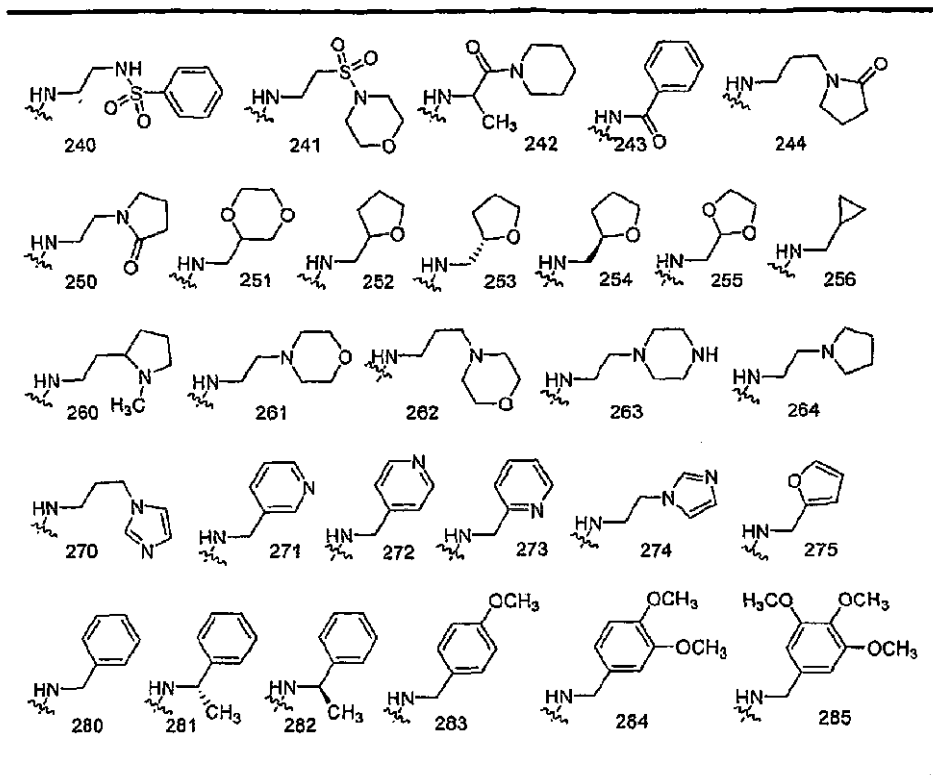


Tabla A6. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

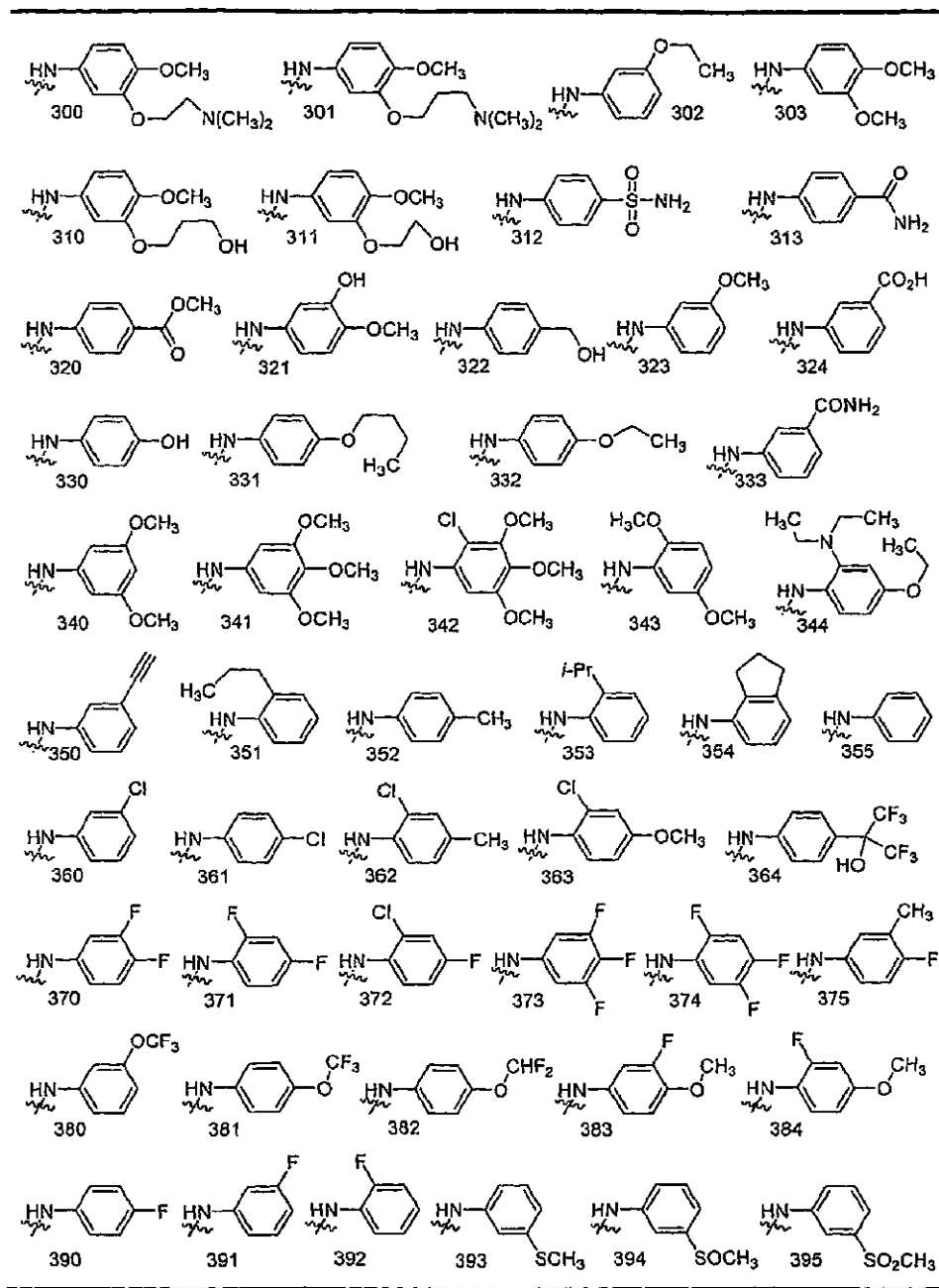


Tabla A7. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

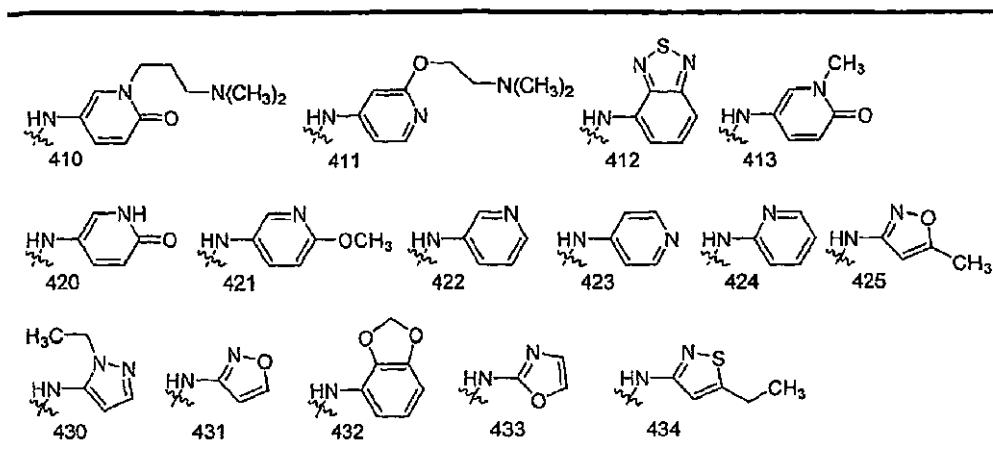


Tabla A8. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

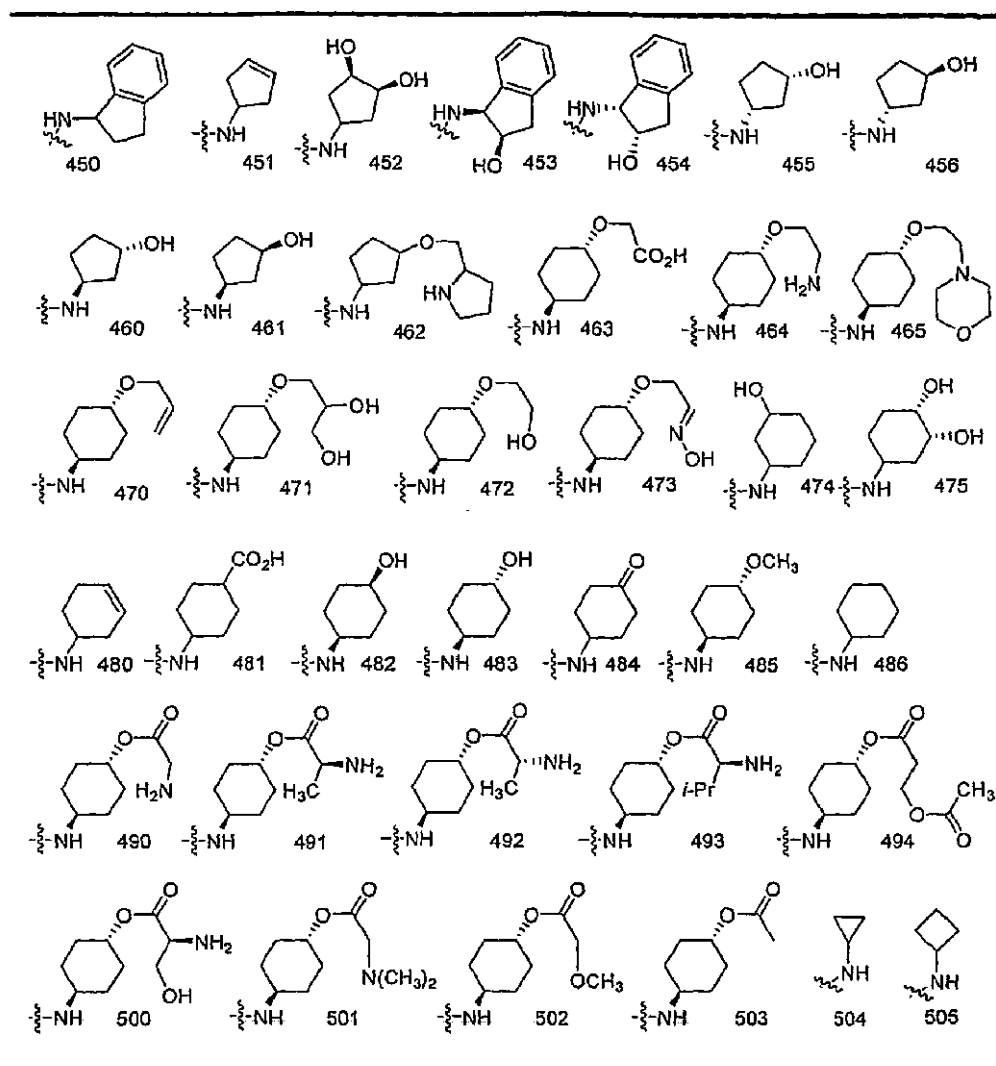


Tabla A9. Subestructuras y códigos para R₃, R₄

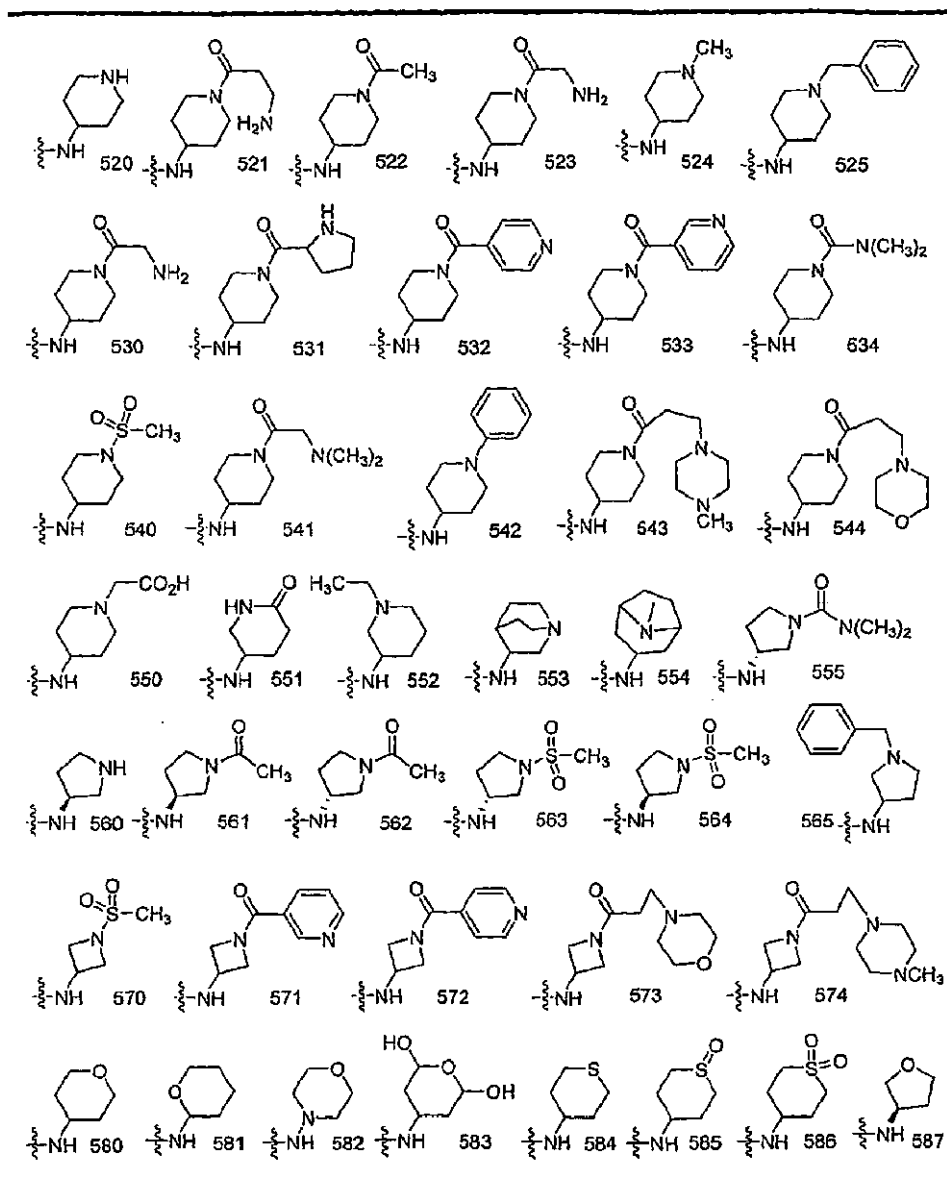


Tabla B. Subestructuras y códigos para Q₂, Q₁, Q₃



























N	C-H	C-C≡N	C-CH ₃	C-NH ₂	C-CH ₂ CH ₃	C-CF ₃	C-Br	C-Cl	C-F
B00	B01	B02	B03	B04	B05	B06	B07	B08	B09
									
									
									
									

Tabla C. Subestructuras y códigos para X₁, Y



















N	C-H	C-CF ₃	C-CHF ₂	C-CH ₂ F	C-C≡N	C-NO ₂	C-Cl	C-Br	C-CF ₃	C-C≡CH
C00	C01	C02	C03	C04	C05	C06	C07	C08	C09	C10
										
										

Tabla D. Subestructuras y códigos para R₇











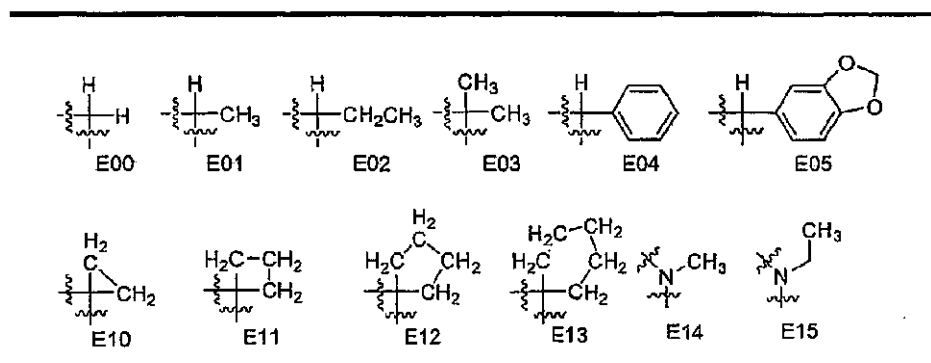
N	N	N	N	N	N	O	S
D00	D01	D02	D03	D04	D05	D06	D08
							
							

Tabla E. Subestructuras y códigos para X₂ (R₅, R₆)



Evaluación biológica

Ejemplo 48

Ensayos de proliferación celular

5 Se obtuvo un panel de líneas celulares cancerosas del repositorio de tumores DCTP, Instituto Nacional del Cáncer (Frederick, MD) o ATCC (Rockville, MD). Se mantuvieron cultivos celulares en medio RPMI 1640 Hyclone (Logan, UT) complementado con suero bovino fetal 10 % y tampón HEPES 20 mM, pH final 7,2 a 37 °C con una atmósfera de CO₂ 5 %. Los cultivos se mantuvieron a densidades subconfluentes. Se obtuvieron células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) de Clonetics, una división de Cambrex (Walquersville, MD). Los cultivos se establecieron a partir de reservas crioconservadas usando el medio EGM-2 de Clonetics complementado con HEPES 20 mM, pH final 7,2, a 37 °C con una atmósfera de CO₂ 5 %.

15 Para ensayos de proliferación, las células se sembraron con el medio apropiado en placas de 96 pocillos a 1,000-2,500 células por pocillo, dependiendo de la línea celular y se incubaron durante una noche. Al día siguiente, se añadió compuesto de ensayo, solución de DMSO (control negativo) o Actinomicina D (control positivo) a los pocillos apropiados a reservas concentradas 10x preparadas en solución salina tamponada con fosfato. Las placas celulares se incubaron después durante 2-5 días adicionales, dependiendo de la línea celular, para permitir que se produjera la proliferación. Para medir la densidad celular, se añadieron 50 µl de solución WST-1 (Roche Applied Science, IN) diluida 1:5 en solución salina tamponada con fosfato a cada pocillo, y las células se incubaron durante 1-5 horas adicionales, dependiendo de nuevo de la línea celular. La densidad óptica se determinó para cada pocillo a 450 nM usando un lector de placas Tecan GeniosPro (RTP, NC). El porcentaje de crecimiento celular se determinó comparando el crecimiento celular en presencia de compuestos de ensayo para las células tratadas con vehículo DMSO (control, 100 % de crecimiento) y células tratadas con Actinomicina D (10 µM, 0 % de crecimiento).

25 Inmediatamente después de la determinación de WST-1, el medio se retiró de las líneas celulares PC-3, NCI-H460 y HUVEC, y las placas se almacenaron a -80 °C. Usando estas placas de ensayo, se determinaron las cantidades relativas de ADN en cada pocillo usando el kit de ensayo de ADN Cyquant de R&D Systems (Eugene, OR) siguiendo las directrices del fabricante. Los resultados para el tratamiento con cada compuesto se compararon con el control de vehículo DMSO (100 %) y células tratadas con Actinomicina D 10 µM (0 %).

30 Se enumeran a continuación varios compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención. Se demuestra el intervalo de su actividad inhibitora contra la proliferación de células PC-3, donde +++ significa un valor CI₅₀ que es menor de 0,5 µM, ++ entre 0,5 y 5 µM, + entre 5 y 50 µM.

Compuesto 70	+	Compuesto 103	++
Compuesto 72	++	Compuesto 27	+++
Compuesto 74	+	Compuesto 104	+++
Compuesto 76	++	Compuesto 105	+
Compuesto 77	+	Compuesto 106	++
Compuesto 81	+++	Compuesto 108	+++
Compuesto 82	++	Compuesto 110	+

Compuesto 84	++	Compuesto 112	+
Compuesto 93	++	Compuesto 113	+++
Compuesto 94	+	Compuesto 114	+++
Compuesto 5	++	Compuesto 31	+++
Compuesto 53	+	Compuesto 116	+++
Compuesto 55	++	Compuesto 117	+++
Compuesto 97	+++	Compuesto 121	++
Compuesto 98	+++	Compuesto 123	++
Compuesto 99	+	Compuesto 124	+++
Compuesto 100	+++	Compuesto 127	+++
Compuesto 19	+++	Compuesto 129	++
Compuesto 101	++	Compuesto 133	+
Compuesto 102	+	Compuesto 136	++

Ejemplo 49

Determinación de la afinidad por HSP-90

(Proteína de choque térmico 90)

- 5 Se determinó la afinidad de compuestos de ensayo por HSP-90 de las siguiente manera: Se unieron de forma reversible mezclas proteicas obtenidas de una diversidad de tejidos de órganos (por ejemplo: bazo, hígado y pulmón) con una columna de afinidad de purina para capturar proteínas de unión a purina, especialmente HSP-90. La columna de afinidad de purina se lavó varias veces, y después se eluyó con compuestos de ensayo 20 µM, 100 µM y 500 µM. Los compuestos de Fórmula I eluyen HP-90 de una manera dependiente de dosis frente una elución de control usando dimetilsulfóxido. El perfil de elución de los compuestos de Fórmula I se determinó por electroforesis en gel de poliacrilamida SDS unidimensional. Los geles se tiñeron con una tinción fluorescente, tal como sypro ruby (una tinción de proteína fluorescente altamente sensible que puede detectar fácilmente menos de 1 fmol de proteína total, es decir, menos de 0,04 ng de una proteína de 40 kDa) o nitrato de plata. Se capturaron imágenes de los geles usando un capturador de imágenes de gel de lecho plano convencional y se estimó la cantidad de proteína por densitometría. Se determinó el porcentaje de proteína HSP-90 eluida de la columna a cada concentración y se calcularon los valores de CI₅₀ a partir de estas estimaciones. Se determinó la identidad de una banda que contenía HSP-90 por secuenciación de proteínas usando espectroscopía de masas.

20 Los compuestos de la invención son inhibidores de HSP-90 (proteína de choque térmico 90). Se enumeran a continuación varios compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención. Se demuestra el intervalo de su afinidad de unión relativa con HSP-90, donde +++ significa muy alta, ++ significa alta + significa moderada.

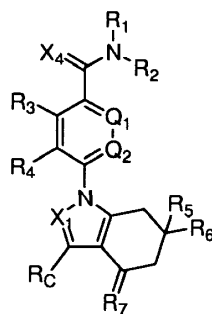
Compuesto 30	++	Compuesto 55	++
Compuesto 70	+	Compuesto 96	+++
Compuesto 73	+	Compuesto 98	+++
Compuesto 75	+++	Compuesto 99	++
Compuesto 76	+++	Compuesto 102	++
Compuesto 77	++	Compuesto 103	++
Compuesto 78	+	Compuesto 105	++
Compuesto 79	+	Compuesto 34	++
Compuesto 80	+	Compuesto 107	++

Compuesto 83	+++	Compuesto 109	++
Compuesto 86	++	Compuesto 111	+++
Compuesto 87	++	Compuesto 115	+++
Compuesto 88	++	Compuesto 32	+++
Compuesto 91	++	Compuesto 117	+++
Compuesto 92	++	Compuesto 121	+++
Compuesto 94	++	Compuesto 131	++
Compuesto 50	+++	Compuesto 132	+++
Compuesto 53	++	Compuesto 133	++
Compuesto 95	+++	Compuesto 134	++
Compuesto 54	+	Compuesto 135	+++

5 La invención y la manera y proceso para realizarla y usarla, se describen ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos para permitir que cualquier persona experta en la materia a la que pertenece, la preparen y usen. Debe entenderse que lo anterior describe las realizaciones preferidas de la invención y que pueden realizarse modificaciones en las mismas sin alejarse del alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones. Para destacar particularmente y reivindicar claramente la materia objeto considerada como la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen la presente memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula XXV,



XXV

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde

5 R₃ y R₄ son independientemente

(a) H,

(b) halo o

(c) un grupo alquilo C₁-C₁₅ en donde hasta seis de los átomos de carbono en dicho grupo alquilo están
 10 opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y S no sean inmediatamente adyacentes entre sí, en donde

R₂₂ es

(i) heteroarilo,

(ii) arilo,

15 (iii) cicloalquilo C₃-C₁₀ saturado o insaturado, o

(iv) heterocicloalquilo C₂-C₁₀ saturado o insaturado, en donde

20 cada arilo, heteroarilo, cicloalquil saturado o insaturado, o heterocicloalquilo saturado o insaturado, independientemente, está opcionalmente sustituido con al menos un grupo, que es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, carboxi, carboxamido, nitro, oxo, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO-arilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, alcoxi (C₁-C₆) o mono- o di-alquilamino (C₁-C₁₀); y

cada R₂₂ está opcionalmente condensado con un grupo arilo C₆-C₁₀, grupo cíclico C₅-C₈ saturado o un grupo heterocicloalquilo C₅-C₁₀;

25 en donde cada (c) está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquil C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxi, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃, en donde

Z es OR₀ o -N(R₃₀)₂, en donde

30 cada R₃₀ es independientemente -H o alquilo C₁-C₆, o N(R₃₀)₂ representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, 1,3- o 1,4-diazepanilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminoalquilo, alquilo C₁-C₆, mono- o di-alquilamino (C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

R₀ es -H, -alquilo C₁-C₁₀, -alqueno C₂-C₁₀, -alquino C₂-C₁₀, arilo, heteroarilo o -acilo C₁-C₆;

R₂₃ es

35 (1) heteroarilo,

(2) arilo,

(3) cicloalquilo C₅-C₁₀ saturado o insaturado, o

(4) heterocicloalquilo C₅-C₁₀ saturado o insaturado, y

5 los grupos R₂₃ están opcionalmente sustituidos con al menos un grupo que es independientemente hidroxilo, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO-arilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, alcoxi (C₁-C₆) o mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀);

o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un sistema de anillo mono, bi o tricíclico de 5-12 condensado con el anillo que contiene Q₁ y Q₂, donde el anillo de 5-12 miembros está parcialmente insaturado o es aromático y contiene opcionalmente uno o dos de oxígeno, S(O)_m donde m es 0, 1 o 2, nitrógeno o NR₃₃ donde R₃₃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 R₇ es O, S, NH, N-OH, N-NH₂, N-NHR₂₂, N-NH-(alquilo C₁-C₆), N-O-alquil (C₀-C₆)-R₂₂ o N-(alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con carboxi);

X₁ es N o CR_C, en donde

15 cada R_C es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_C, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada grupo alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), ciano, nitro, halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆), carboxamida, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

20 los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆) o carboxamida;

R_C es -alquilo C₁-C₆, -OR_C o -N(R_{CN})₂, en donde

R_C es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, -heterocicloalquilo, -acilo C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo, en donde

25 cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), nitro, halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆) o carboxamida;

Q₁ y Q₂ son independientemente N o CR_Q, en donde

30 cada R_Q es independientemente hidrógeno, halógeno, -N(R_{CN})₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heteroarilo, en donde

cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆) o carboxamida;

35 R₁ y R₂ son independientemente H, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo, arilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, en donde

cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), nitro, halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆) o carboxamida;

40 o R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un heterocicloalquilo que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales que son, independientemente, O, N, S o N(R_{CN});

X₄ es O, S, NH, NOH, N-NH₂, N-NH-arilo, N-NH-(alquilo C₁-C₆) o N-(alcoxi C₁-C₆); y

45 R₅ y R₆ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ o arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos que son independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, amino, mono o di-alquilamino (C₁-C₆), nitro, halo-alquilo (C₁-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₆) o carboxamida, o en donde dos posiciones de arilo sustituidas adyacentes cualesquiera, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo insaturado o heterocicloalquilo; o

R₅ y R₆ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R₃, R₄, R₇, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 1; y

X₁ es N.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

5 R₃, R₄, R₇, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 1; y X₁ es CR₁₁, en donde

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -C(O)R_c, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇.alquilo (C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde

R_c es -alquilo C₁-C₆, -OR_c o -N(R_{CN})₂, en donde

R_c es -H, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

10 cada R_{CN} es independientemente -H, -alquilo C₁-C₁₀, -haloalquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, -acil C₁-C₆, -arilo o -heteroarilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde

R₃, R₄, R₇, X₁, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 3; y R₁₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇.alquilo(C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo.

15 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde

R₇, X₁, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 2 o 3;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

Z₁ es -O- o -NH-;

20 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₁₀, alquinoxilo C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde

R₇, X₁, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 2 o 3;

30 R₄ es H; y

R₃ hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

Z₁ es -O- o -NH-;

35 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

40 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₁₀, alquinoxilo C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde

R₇, X₁, R_c, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 2 o 3;

R₄ es H; y

R₃ es -N(H)R_{Z1}, en donde

5 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

10 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde

R₃, R₄, R₇, X₁, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 7; y

R_C es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

15 9. El compuesto según la reivindicación 5, en donde

R₇, X₁, R_C, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 2 o 3;

R₃ es H; y

R₄ es hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1}, en donde

Z₁ es -O- o -NH-;

20 R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

25 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₁₀, alquiniloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

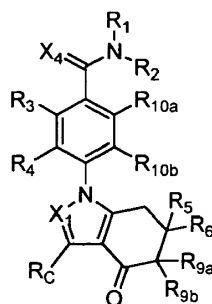
R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde

30 R₃, R₄, R₇, X₁, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 9; y

R_C es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula VII



VII

en donde

35 X₁, R_C, R₁, R₂ y X₄ son como se han definido en la reivindicación 1;

R₅ y R₆ son independientemente H o alquilo C₁-C₄;

R_{9a} y R_{9b} son H;

R_{10a} y R_{10b} son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1},

5 en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

10 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoxi C₂-C₁₀, alquinoxilo C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

15 R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde

R₃, R₄, X₁, R_c, X₄, R_{9a} y R_{9b} son como se han definido en la reivindicación 11;

R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo C₁-C₄;

R_{10a} y R_{10b} son ambos H; y

20 R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₄.

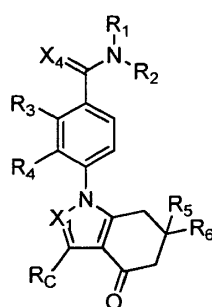
13. El compuesto según la reivindicación 11, en donde

R₃, R₄, R_c, R₁, R₂, X₄, R₅, R₆, R_{9a}, R_{9b}, R_{10a} y R_{10b} son como se han definido en la reivindicación 11; y X₁ es N.

14. El compuesto según la reivindicación 11, en donde

25 R₃, R₄, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X₄, R₅, R₆, R_{9a}, R_{9b}, R_{10a} y R_{10b} son como se han definido en la reivindicación 11; y X₁ es CR_c, en donde R_c es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

15. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIII



VIII

en donde

R₃, R₄, X₁, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 1; y

30 R_c es H, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo o ciclopropilo.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde

X₁, R_c, R₁, R₂, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 15;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -Z₁R_{Z1},

35 en donde Z₁ es -O-, -NH-, -S(O)_p- o -S(O)₂NH-, en donde p es 0, 1 o 2; y R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente

por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₁₀, alquinoiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃;

R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1; y

X₄ es O.

17. El compuesto según la reivindicación 15, en donde

10 R₃, R₄, R_c, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 15; y

X₁ es N.

18. El compuesto según la reivindicación 16, en donde

X₁, R_c, R₁, R₂, X₄, R₅ y R₆ son como se han definido en la reivindicación 16;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halo o -N(H)R_{Z1},

15 en donde R_{Z1} es un grupo alquilo C₁-C₁₄ en donde hasta cinco de los átomos de carbono en el grupo alquilo están opcionalmente reemplazados independientemente por R₂₂, carbonilo, etenilo, etinilo o un resto seleccionado entre N, O, S, SO₂ o SO, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y un átomo de S no sean inmediatamente adyacentes entre sí,

20 en donde R_{Z1} está opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible con alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, hidroxilo, carboxilo, carboxamido, oxo, halo, amino, ciano, nitro, -SH, -S-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), -SO₂NH-arilo, -SO₂-arilo, -SO-alquilo (C₁-C₆), -SO₂-arilo, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₁₀, alquinoiloxi C₂-C₁₀, mono o di-alquilamino (C₁-C₁₀), -Oalquil C₁-C₁₀-Z o R₂₃; y

R₂₂ y R₂₃ son como se han definido en la reivindicación 1.

19. El compuesto según la reivindicación 1, que es

25 2-((4-Hidroxilo-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-((Tetrahidro-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-((2-Metoxi-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-((3,4,5-Trimetoxi-fenilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-(((Piridin-3-ilmetil)-amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

30 2-((4-oxo-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

2-((Tetrahidro-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;

2-((Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida;

35 2-((1-Oxo-hexahidro-1-Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida;

2-((1,1-Dioxo-hexahidro-1-Tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)benzamida;

2-((Ciclopent-3-enilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)benzamida;

4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzamida;

40 4-[2-Carbamoil-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido amino-acético; sal del ácido metanosulfónico;

4-[2-Carbamoil-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido dimetilamino-acético; sal del ácido metanosulfónico;

ES 2 527 770 T3

- 2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamino]-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-difluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 5 2-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 4-((3-Ciclopropilmetil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 2-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida, sal del ácido metanosulfónico;
- 2-((2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 10 4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida;
- 4-((3-Difluorometil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida;
- 2-(((Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 2-[3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 2-((2,2,2-Trifluoro-etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
- 15 2-((alilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((ciclopropilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((2-metoxietilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 4-((3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 20 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(fenilamino)benzamida;
- 2-((4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)benzamida;
- 2-((2-(dimetilamino)etilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((2-(dimetilamino)etilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 25 2-((piridin-4-ilmetilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)-2-(piridin-3-ilmetilamino)benzamida; 4-(2-carbamoil-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 2-amino-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 30 2-((1-metilpiperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((piperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 3-butoxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 2-((2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida;
- 1-((2-carbamoil-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)fenil)urea;
- 35 3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((fenilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-butoxi-N'-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzimidamida;
- 2-Bencilamino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;

- 3-Prop-2-iniloxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;
 2-Etilnil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;
 2-((4-Metoxi-fenilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida;
 2-Ciclohexilamino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indol-1-il)-benzamida; o
 5 2-((butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)benzamida.
20. Un compuesto según la reivindicación 1, que es
- 3-((3-tienil)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3-etinilfenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 10 2-(((4-clorofenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-anilino-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 3-anilino-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridin-2-carboxamida;
 2-(((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-piridin-4-il-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 15 N-[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]-L-valina;
 2-morfolin-4-il-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((1H-imidazol-1-il)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-cloro-2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 2-(((4-hidroxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 20 2-(((1-etil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((5-metilisoxazol-3-il)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 25 2-((alilamino)-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 3-bromo-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((alilamino)-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(2-metoxietil)amino]benzamida;
 30 2-((3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((morfolin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-metoxietil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((2-morfolin-4-iletil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 35 2-((piridin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((acetilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((4-metilpiperazin-1-il)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- 2-(((ciclopropilmetil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((metoxiacetil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-etil-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-((butiltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 5 2-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((piridin-4-iltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-{{1-feniletil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{3,4,5-trimetoxifenil}amino}benzamida;
- 10 2-{{2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-{{1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((6,6-dimetil-4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 acetato de 2-(((2-{{2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil}amino)etil}amino)-2-oxoetilo);
- 15 2-{{2-(glicolilamino)etil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-{{2-(metilsulfonyl)etil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((4-metoxifenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 20 2-((ciclobutilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
 2-((4-Hidroxi-ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-metoxi-1-(metoximetil)etil}amino}benzamida;
 2-{{3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 25 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-metoxi-1-(metoximetil)etil}amino}benzamida;
 2-{{3-(metilsulfinil)fenil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il}amino}benzamida;
- 30 4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida;
 4-((6,6-Dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-ciclohexilamino]-benzamida;
 2-{{1-(3-morfolin-4-ilpropanoil)piperidin-4-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 35 2-[4-(2-Amino-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
 2-(((1-glicil)piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[4-(2-Amino-etoxi)-ciclohexilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-benzamida;
 2-{{1-(metilsulfonyl)azetid-3-il}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida
- 40 2-{{3-(metilsulfonyl)propil}amino}-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-((2-
 [(metilsulfonil)amino]etil)amino)benzamida;
- 4-((3-but-3-en-1-il-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 5 2-((2-[(dimetilamino)sulfonil]etil)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-
 il]benzamida; o 4-[3-(2-Amino-etil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il]-benzamida.
21. Un compuesto según la reivindicación 1, que es
- 4-((6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-((2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 10 4-[4-(metoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[4-(hidroxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[4-(etoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-(fenoxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[4-(isobutoxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 15 4-[4-[(alliloxi)imino]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)imino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[4-[(benziloxi)imino]-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[4-(hidroxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida; 4-[(4-(metoxiimino)-2,6,6-trimetil-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
- 20 4-[4-[(alliloxi)imino]-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
- 4-[4-(isobutoxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
- 4-[4-[(benziloxi)imino]-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
- 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(hidroxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 25 2-((trifluorometil)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-metoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2-etoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 30 3-((2-metoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-etoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((2-hidroxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((2-metoxietil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((2-etoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 35 4-((4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((4-fluorofenoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

ES 2 527 770 T3

- 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-anilino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-fluoro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 4-((6,6-dimetil-4-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 5 2-cloro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((bencilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-bromo-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2-hidroxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-amino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 10 3-((terc-butiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((feniltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((butiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((dimetilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-metoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 15 3-etoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-propoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((benziloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2-morfolin-4-iletoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((piridin-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 20 3-((piridin-4-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2-isopropoxietoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2-pirrolidin-2-iletoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 25 3-((butilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida; 3-cloro-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((1H-imidazol-4-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((4-metoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-anilino-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 30 3-((bencilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((3-hidroxipropoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((3-hidroxibutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((2,3-dihidroxipropoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- N-butil-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 35 3-((2-metilbutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((pentiloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((3-metilbutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- 3-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 4-((6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N-fenil)benzamida;
- 2-((ciclohexilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((ciclohexiloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 5 3-((pent-4-en-1-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((1,3-benzodioxol-5-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((hexilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-butoxi-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((4-hidroxibutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 10 3-(((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((4-aminobutoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((tetrahidrofuran-3-iloxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-((tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-(((1-etilprop-2-en-1-il)oxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 15 2-bromo-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 3-((2-tienilmetoxi)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 4-((6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((metilsulfonyl)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((acetilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 20 2-(((aminocarbonil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((benzoilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-((butirilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-etoxi-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridin-2-carboxamida;
- 2-((piridin-3-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 25 2-(((3-etoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((3-metoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 3-butoxi-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 3-butoxi-4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N'-hidroxibencenocarboximidamida;
- N'-hidroxi-3-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
- 30 3-metil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-cloro-N-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
- 2,3-difluoro-N-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;
- 8-((2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-carboxamida;
- 2-pentil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 35 3-pentil-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((4-butoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-anilino-N'-hidroxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)bencenocarboximidamida;

ES 2 527 770 T3

- 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-cloro-4-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-cloro-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 5 2-[[[(3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(3,5-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2,5-dimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(4-etoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 10 2-[[[(4-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-fenoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[(feniltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[(ciclopropilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[(prop-2-in-1-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 15 3-[(propiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-hidroxi-3-(propiltio)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzenocarboximidamida;
 N-[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]-L-fenilalanina;
 3-butoxi-4-[4-(hidroxiimino)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
 2-[[[(2-cloro-3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(3-cloro-2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 20 4-[(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 4-[(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 2-[[[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(4-oxociclohexil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 25 2-[[[(4-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-propilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-isopropilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[(3-hidroxi-prop-1-il-1-il)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 30 2-[[[(2-cloro-3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-[(4-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(3,4,5-trimetoxibencil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(2-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 35 2-[[[(3-fluorofenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- 2-(((2-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2,4-difluorofenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3,4-difluorofenil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 5 4-[4-(hidroxiimino)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 2-[[4-(benziloxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((1,3-dioxolan-2-ilmetil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 10 2-[[2-(2-hidroxi-etoksi)etil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((4-hidroxi-butil)amino)-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]benzamida;
 2-(((piridin-2-ilmetil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(dietilamino)-4-etoxifenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 15 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3,4-dimetoxibencil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3-hidroxi-propil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((alilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-[4-(hidroxiimino)-2,6,6-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 20 2-(((3-metoxi-propil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((piridin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((isoxazol-3-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 25 2-(((piridin-3-ilmetil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)ftalamida;
 3-bromo-N'-hidroxi-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzenocarboximidamida;
 2-(((10-aminodecil)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((alilamino)-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 30 2-((2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((ciclopropilamino)-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-metoxietil)amino)-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 3-(((ciclopropilmetil)amino)-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[3-(3-hidroxi-propoksi)-4-metoxifenil]amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 35 2-((alilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((ciclopropilamino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-metoxietil)amino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- 4-((2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-etil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-{2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil)amino]-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 5 2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)-4-(2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-anilino-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
 10 2-anilino-4-(2,3-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]benzamida;
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((piperidin-4-ilamino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 15 4-((3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 ácido (4-[[2-(aminocarbonil)-5-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]piperidin-1-il)acético;
 20 2-(((2-metoxietil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((piridin-4-ilmetil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-isobutil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 25 2-amino-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida; 2-(alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((piperidin-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 3-butoxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 30 2-((2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((4-oxociclohexil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((aminocarbonil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-bromo-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-il)benzamida;
 35 2-(((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[4-(2-morfolin-4-iletoxi)ciclohexil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- 2-(((8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-((3-etil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-((ciclohexilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 5 2-((ciclopropilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-((ciclopropilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((ciclopropilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((3,4-dimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 10 2-(((3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-((3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((4-oxociclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 acetato de 2-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]-2-oxoetil;
 15 2-(((3-metoxipropil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 glicinato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 2-(((2-aminoetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 acetato 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 20 4-((3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]benzamida;
 2-(((1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((2-furilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((2-furilmetil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-(((2-piperazin-1-ilet)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 25 2-(((2-piperazin-1-ilet)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-((3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
 2-((alilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 30 glicinato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 2-(((4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 4-[4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
 4-((3-etil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N'-hidroxi-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]bencenocarboximidamida;
 35 2-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 N,N-dimetilglicinato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-

- il)fenil]amino)ciclohexilo;
- 3-cloro-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-((piridin-3-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-((piridin-4-iltio)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 5 2-(((1-glicilpiperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- N-hidroxi-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- N-(2-metoxietil)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-(((1-etilpiperidin-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 10 2-[[1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-feniletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((4-metoxiciclohexil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1 H-indazol-1-il)benzamida;
- 15 2-({3-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-metoxifenil]amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 2-((2,1,3-benzotiazol-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((3-clorofenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((3-metoxifenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 20 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-hidoxiciclohexil)amino]benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 2-[[2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- ;
- 25 N,N-dimetilglicinato de 4-{{2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino)ciclohexilo;
- 2-(((1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[2-(metiltio)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 30 2-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-metoxifenil]amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 2-({2-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-4-il}amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 35 (acetiloxi)acetato de 4-{{2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino)ciclohexilo;
- 2-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 40 2-[[3-(aminocarbonil)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;

- 2-((ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[3,4-dihidroxiciclopentil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 5 2-(((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 metoxiacetato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 10 2-((1-[3-(dimetilamino)propil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
 15 4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)benzamida;
 4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)benzamida;
 20 2-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 N-(2-aminofenil)-3-butoxi-4-(2,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 2-[[6-oxopiperidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 L-alaninato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 25 D-alaninato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 L-alaninato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 D-alaninato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 30 ácido 1-[4-(aminocarbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxílico;
 5-bromo-2-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 2-(((3-hidroxiciclohexil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 ácido 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico;
 35 glicinato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil]amino]ciclohexilo;
 L-valinato de 4-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)fenil]amino]ciclohexilo;
 2-(((2,6-dihidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
 40 2-((ciclopent-3-en-1-ilamino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
 4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-oxociclohexil)amino]benzamida;
 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-oxociclohexil)amino]benzamida;

- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]benzamida;
- 4-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]benzamida;
- 5 2-((ciclohex-3-en-1-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[3,4-dihidroxiciclohexil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- glicinato de 4-({2-(aminocarbonil)-5-[3-(difluorometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexilo;
- 10 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(3-etinilfenil)amino]benzamida;
- 4-((6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]benzamida;
- 15 4-((6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida;
- 2-[[3-(metiltio)fenil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida;
- 2-(((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il])benzamida;
- 20 2-(((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il])benzamida;
- 4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida;
- 2-bromo-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-N'-hidroxibencenocarboximidamida;
- 25 2-(((1-bencilpirrolidin-3-il)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il])benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(1-fenilpiperidin-4-il)amino]benzamida;
- ácido ([1-[4-(aminocarbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-6,6-dimetil-3-(trifluorometil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-iliden]amino)oxi)acético;
- 30 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]amino]benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[tetrahidrofuran-3-ilamino]benzamida;
- L-alaninato de 4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexilo; metanosulfonato
- 35 L-valinato de 4-({2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexilo; metanosulfonato;
- 2-[alil(4-hidroxiciclohexil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 40 4-[2-Carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-fenilamino]-ciclohexil éster del ácido 2-amino-propiónico;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)benzamida;
- 2-(((2,3-dihidroxi)propil)(4-hidroxiciclohexil)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-hidroxiciclohexil)(2-

- oxoetil)amino]benzamida;
- 2-(((2,3-dihidroxi)propil)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- diacetato de 2-((acetoximetil)-2-(2-carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenilamino)propano-1,3-diilo);
- 5 Diacetato de 2-((2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diilo;
- Acetato de 2-((2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil)amino)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo;
- 10 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[(4-hidroxiciclohexil)(2-hidroxi)etil]amino]benzamida;
- 2-((4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-((1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 15 2-(((1-isonicotinoil)piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-((1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((1-beta-alanil)piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 20 2-(((1-prolil)piperidin-4-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 3-[[2-(aminocarbonil)-5-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)fenil]amino]-N,N-dimetilpirrolidin-1-carboxamida;
- 25 Ácido [[2-carbamoil-5-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-il)-fenil]-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-acético;
- 2-(((4-(hidroximetil)fenil)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[3-hidroxiciclopentil]amino]benzamida;
- 2-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[4-(aliloxi)ciclohexil]amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 30 2-(((1-isonicotinil)azetidín-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-(piridin-3-ilcarbonil)azetidín-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-(3-morfolin-4-il)propanoil]azetidín-3-il]amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 35 2-((1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]azetidín-3-il)amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[3-(metil)propil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[2-metoxi-1-metiletil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-(((tetrahidro-2H-piran-2-ilamino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 40 2-[[4-(aliloxi)ciclohexil](3,5-dimetoxibencil)amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 2-[[4-(2,3-dihidroxi)propoxi]ciclohexil](3,5-dimetoxibencil)amino)-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;

- 4-{3-[(benziloxi)metil]-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il}benzamida;
- 2-{{2-[(dimetilamino)sulfonil]etil}amino)-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- hidrocloruro de 2-[pirrolidin-3-ilamino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 2-[[1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 5 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]amino]benzamida;
- 2-[[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)ciclohexil]amino]-4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 10 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-[(isopropilsulfonil)amino]etil}amino)benzamida ;
- 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]amino]benzamida;
- ácido {[4-{{2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil}amino)ciclohexil]oxi}acético;
- 15 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-{{2-[[fenilsulfonil]amino]etil}amino)benzamida;
- 2-[[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-[3-(2-aminoetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida;
- 4-((3-etil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
- 20 4-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[4-{{2-(hidroxiiimino)etil]oxi}ciclohexil)amino]benzamida;
- 2-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3-isobutil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-((3-ciclopropil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
- 25 metanosulfonato de 4-[3-(aminometil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[4-hidroxiciclohexil)aminol]benzamida (sal);
- 2-[[1-(1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 4-[3-(2-aminoetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2-[[4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
- 2-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(3-isopropil-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida;
- 30 4-((3-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-2-[[4-hidroxiciclohexil)amino]benzamida;
- 2-[[4-(4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(2,3,6,6-tetrametil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
- 4-[3-(ciclopropilmetil)-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]benzamida; o
- 2-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]amino]-4-(3,6,6-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzamida.
22. El compuesto según la reivindicación 1 que es 4-(6,6-dimetil-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il)-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El compuesto según la reivindicación 1 que es glicinato de trans-4-((2-(aminocarbonil)-5-[6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]fenil)amino)ciclohexilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 y un disolvente, vehículo, excipiente, adyuvante o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.
25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para uso en el tratamiento del cáncer, inflamación o artritis.

- 5 26. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 -23 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastornos de proteínas que son proteínas cliente para HSP-90 o afectan indirectamente a sus proteínas cliente, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo de enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunitarios, ictus, isquemia, trastornos cardiacos, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedad maligna.
27. El compuesto para uso según la reivindicación 26, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno fibrogenético seleccionado del grupo que consiste en esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.
- 10 28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para uso en la protección de un sujeto de infección o reducción del nivel de infección provocado por un organismo seleccionado de especies de *Plasmodium*.
29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para uso en el tratamiento de una infección fúngica en combinación con uno o más agentes o fármacos antifúngicos.
- 15 30. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para uso en el tratamiento de cáncer en combinación con (a) al menos un agente antineoplásico adicional o (b) radioterapia.