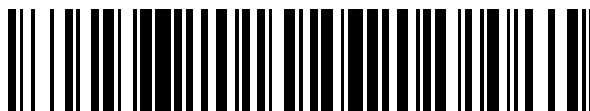


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 132**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2010** **E 10775812 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2499124**

54 Título: **2-Aril-3,5-diciano-4-indazolil-6-metil-1,4-dihidropiridinas sustituidas con fluoro y usos de las mismas**

30 Prioridad:

11.11.2009 EP 09175642

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

23.10.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
MICHELS, MARTIN;
ZIMMERMANN, KATJA;
TEUSCH, NICOLE;
LOBELL, MARIO y
ENGEL, KAREN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 132 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

2-Aril-3,5-diciano-4-indazolil-6-metil-1,4-dihidropiridinas sustituidas con fluoro y usos de las mismas

La presente invención se refiere a derivados de 2-aril-3,5-diciano-4-(1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridinas sustituidos con fluoro novedosos que tienen actividad inhibidora de proteínas tirosina-cinasa, a un procedimiento para la fabricación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o afecciones mediadas por c-Met, en particular, el cáncer y otros trastornos proliferativos.

El cáncer es una de las enfermedades extendidas más comunes. En 2002, a más de 4,4 millones de personas en todo el mundo se les diagnosticó cáncer de mama, colon, ovario, pulmón o próstata y más de 2,5 millones de personas murieron por estas enfermedades devastadoras Globocan 2002 Report, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/down-loads.htm>). Solo en Estados Unidos, en 2005 se pronosticaron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por cáncer. Se esperaba que la mayoría de estos nuevos casos fuesen cánceres de colon (~100.000), de pulmón (~170.000), de mama (~210.000) y de próstata (~230.000). Para los próximos 10 años, se ha pronosticado un aumento tanto de la incidencia como de la prevalencia del cáncer de aproximadamente el 15 %, lo que refleja una tasa de crecimiento promedio del 1,4 % (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005; http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp).

Los cánceres pueden surgir de muchas maneras, lo cual es una de las razones por las que su tratamiento es difícil. Una manera es la transformación de células por oncoproteínas, que surgen de proteínas celulares normales por mutaciones genéticas, lo que da lugar a una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de proteínas a partir de la que derivan una serie de oncoproteínas son las tirosina-cinasas (por ejemplo, la cinasa src) y, en particular, las tirosina-cinasas receptoras (RTK). En las dos últimas décadas, numerosas líneas de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por tirosina-cinasas receptoras (RTK) en la regulación de la proliferación celular en mamíferos. Recientemente, se han logrado resultados en clínica con inhibidores de molécula pequeña selectivos de tirosina-cinasas como agentes antitumorígenos.

El receptor c-Met también es una tirosina-cinasa receptora. Su potencial oncógeno se identificó a principios de los años 80, cuando se aisló una Met mutada a partir de una línea celular de osteosarcoma humano inducido químicamente que contenía el dominio cinasa del gen Met fusionado con un dominio de dimerización en su extremo N-terminal [C.S. Cooper *et al.*, Nature 311: 29-33 (1984)].

La proteína Met celular es una proteína transmembranaria heterodimérica que se sintetiza como un precursor monocatenario de 190 kd [G.A. Rodrigues *et al.*, Mol. Cell Biol. 11: 2962-70 (1991)]. El precursor se escinde dentro de la célula después del residuo de aminoácido 307 para formar la cadena α de 50 kd y la cadena β de 145 kd, que están conectadas por puentes disulfuro. La cadena α es totalmente extracelular, mientras que la cadena β atraviesa la membrana plasmática. La cadena β está compuesta por un dominio sema N-terminal que, junto con la cadena α , media la unión del ligando. El resto del ectodominio de la cadena β está compuesto por un dominio rico en cisteína y cuatro dominios de inmunoglobulina y va seguido de la región transmembranaria y el dominio intracelular. El dominio intracelular contiene un dominio yuxtapuesto a la membrana, el dominio cinasa y un dominio C-terminal, que media la señalización posterior. Tras la unión del ligando, se induce una dimerización del receptor y se activa el dominio cinasa por una cascada de etapas de autofosforilación de tirosinas en la región yuxtapuesta a la membrana (Y1003), el bucle de activación de la cinasa (Y1234 y Y1235) y el dominio carboxiloterminal (Y1349 y Y1356). Las Y1349 e Y1356 fosforiladas comprenden el sitio de anclaje multisustrato para unir las proteínas de unión necesarias para la señalización de c-Met posterior [C. Ponzetto *et al.*, Cell 77: 261-71 (1994)]. Uno de los sustratos más importantes para la señalización de c-Met es la proteína adaptadora de formación de andamiaje Gab1, que se une a Y1349 o a Y1356 por medio de un sitio de unión a fosfotirosina inusual (llamado mbs: sitio de unión a met) que origina una señal intracelular prolongada única. Otro sustrato importante es la proteína adaptadora Grb2. En función del contexto celular, estos adaptadores median la activación de diversas rutas de señales intracelulares como las que señalizan por medio de ERK/MAPK, P13K/Akt, Ras, JNK, STAT, NF κ B y β -catenina.

c-Met se activa exclusivamente por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión, y sus variantes de ajuste, que es su único ligando biológicamente activo conocido [L. Naldini *et al.*, Oncogene 6: 501-4 (1991)]. El HGF tiene una estructura clara que revela similitudes con proteinasas de la familia del plasminógeno. Está compuesto por un dominio amino terminal seguido de cuatro dominios kringle y un dominio de homología de serina-proteasa, que no es enzimáticamente activo. De forma similar al c-Met, el HGF se sintetiza como un precursor monocatenario inactivo (pro-HGF), que se escinde fuera de la célula por serina-proteasas (por ejemplo, activadores del plasminógeno y factores de coagulación) y se convierte en un heterodímero activo de cadenas α y β unidas por un puente disulfuro. El HGF se une con alta afinidad a proteoglicanos de heparán-sulfato, lo que lo mantiene asociado principalmente a la matriz extracelular y limita su difusión. Los análisis de la estructura cristalina indican que el HGF forma un dímero que, tras unirse a c-Met, induce la dimerización del receptor.

El HGF es expresado por células mesenquimales, y su unión a c-Met, que se expresa ampliamente en particular en células epiteliales, da lugar a efectos pleiotrópicos en una diversidad de tejidos que incluyen células epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas. Los efectos incluyen generalmente uno o todos los fenómenos

siguientes: *i*) estimulación de mitogénesis; HGF se identifica por su actividad mitogénica en hepatocitos; *ii*) estimulación de invasión y migración; en un enfoque experimental independiente, se identificó HGF como factor dispersor en base a su inducción de motilidad celular ("dispersión"); y *iii*) estimulación de morfogénesis (tubulogénesis). El HGF induce la formación de túbulos ramificados a partir de células renales caninas en una matriz de colágeno. Además, existen pruebas de ratones modificados genéticamente y de experimentos con cultivos celulares que indican que c-Met actúa como un receptor de supervivencia y protege a las células de la apoptosis [N. Tomita *et al.*, *Circulation* 107: 1411-1417 (2003); S. Ding *et al.*, *Blood* 101: 4816-4822 (2003); Q. Zeng *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277: 25203-25208 (2002); N. Horiguchi *et al.*, *Oncogene* 21: 1791-1799 (2002); A. Bardelli *et al.*, *Embo J.* 15: 6205-6212 (1996); P. Longati *et al.*, *Cell Death Differ.* 3: 23-28 (1996); E.M. Rosen, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 47: 227-234 (1993)]. La ejecución coordinada de estos procesos biológicos por HGF da lugar a un programa genético específico llamado "crecimiento invasivo".

En condiciones normales, c-Met y HGF son esenciales para el desarrollo embrionario en ratones, en particular, para el desarrollo de la placenta y el hígado y para la migración direccional de los mioblastos desde las somitas de las extremidades. La alteración genética de los genes de c-Met o HGF da lugar a fenotipos idénticos, lo que demuestra su interacción exclusiva. El papel fisiológico de c-Met/HGF en el organismo adulto se comprende peor, pero las pruebas experimentales sugieren que están implicados en la cicatrización de heridas, la regeneración tisular, la hematopoyesis y la homeostasis tisular.

La identificación de la oncoproteína TPR-MET fue un primer indicio de que c-Met podía desempeñar un papel en la tumorigenia. De una serie de planteamientos experimentales diferentes se derivan pruebas sustanciales adicionales. La sobreexpresión de c-Met o HGF en líneas celulares humanas y murinas induce tumorigenicidad y un fenotipo metastásico cuando se expresan en ratones atímicos. La sobreexpresión transgénica de c-Met o HGF induce tumorigenia en ratones.

Los más desconcertante es que se han identificado mutaciones de sentido alterado de c-Met o mutaciones que activan el receptor en carcinomas renales papilares hereditarios y esporádicos (HPRC), así como en otro tipos de cáncer como los cánceres de pulmón, gástrico, de hígado, de cabeza y cuello, ovárico y cerebral. Es significativo el hecho de que se segreguen mutaciones específicas de c-Met en familias de HPRC con la enfermedad, lo que establece una relación causal entre la activación de c-Met y el cáncer en seres humanos [L. Schmidt *et al.*, *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar *et al.*, *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]. Se localizan mutaciones de activación con las actividades transformadoras más fuertes en el bucle de activación (D1228N/H y Y1230H/D/C) y en el bucle P+1 adyacente (M1250T). Se han encontrado mutaciones adicionales más débiles cerca del bucle catalítico y dentro del lóbulo A del dominio cinasa. Además, se han observado algunas mutaciones en el dominio yuxtamembranario de c-Met en tumores de pulmón que no activan directamente la quinasa, pero que estabilizan la proteína volviéndola resistente a la ubiquitinación y a la degradación subsiguiente [M. Kong-Beltran *et al.*, *Cancer Res.* 66: 283-9 (2006); T.E. Taher *et al.*, *J. Immunol.* 169: 3793-800 (2002); P. Peschard *et al.*, *Mol. Cell* 8: 995-1004 (2001)]. Resulta interesante el hecho de que las mutaciones somáticas de c-Met se asocian con una agresividad aumentada y metástasis extensas en diversos cánceres. Aunque la frecuencia de las mutaciones somáticas y de línea germinal es baja (inferior al 5 %), se han observado otros mecanismos principales que conducen a una desregulación de la señalización de c-Met, en ausencia de mutaciones, por mecanismos paracrinos o autocrinos. Se ha observado activación paracrina en tumores que derivan de células mesenquimales, como osteosarcomas o rhabdomyosarcomas, que producen HGF de forma fisiológica, y en glioblastomas y carcinomas de mama, que son de origen ectodérmico.

Sin embargo, los casos más frecuentes son los carcinomas donde se sobreexpresa c-Met, como se observa en carcinomas de colon, páncreas, estómago, mama, próstata, ovario e hígado. La sobreexpresión puede surgir, por ejemplo, por amplificación génica, como se observa en líneas celulares tumorales gástricas y de pulmón. Muy recientemente, se detectó sobreexpresión de c-Met en líneas celulares tumorales pulmonares que adquirieron resistencia a la inhibición del receptor de EGF [J.A. Engelmann *et al.*, *Science* 316: 1039-1043 (2007)]. Algunos tumores epiteliales que sobreexpresan c-Met también coexpresan HGF, lo que da lugar a una bucle autocrino estimulador de c-Met/HGF y, de este modo, eluden la necesidad de HGF derivado de células estromales.

En general, se ha descubierto que, de forma típica, la activación anómala de c-Met en el cáncer humano se asocia con un mal pronóstico, independientemente del mecanismo específico [J.G. Christensen *et al.*, *Cancer Lett.* 225: 1-26 (2005)].

En resumen, se han realizado gran cantidad de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan c-Met como un importante objetivo del cáncer; se puede ver una lista completa en <http://www.vai.org/met> [C. Birchmeier *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-25 (2003)]. Se han seguido varias estrategias para atenuar señalización de Met aberrante en tumores humanos que incluyen antagonistas de HGF e inhibidores moleculares pequeños, entre otras cosas. Actualmente, están en desarrollo clínico una serie de inhibidores de molécula pequeña, tales como ARQ-197 (Arqule), XL-880 (Exelixis) y PH-2341066 (Pfizer); se han revisado recientemente [J.J. Cui, *Expert Opin. Ther. Patents* 17: 1035-45 (2007)].

En el documento WO 2006/066011-A2, se han descrito derivados de 3-ciano-1,4-dihidropiridina sustituidos con haloalquilo con un grupo arilo o heteroarilo en la posición 4 como moduladores de receptores esteroideos y actividades en el canal de calcio que por tanto son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades

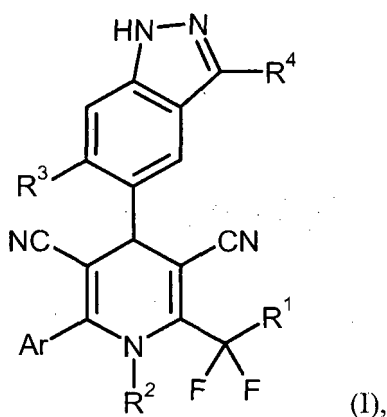
cardiovasculares. En el documento WO 2006/074419-A2 se ha reivindicado un procedimiento para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer usando derivados de 4-fenil-1,4-dihidropiridina.

En el documento WO 2008/071451-A1 se han divulgado recientemente 3-ciano-4-heteroaril-1,4-dihidropiridinas sustituidas de forma diversa que poseen actividad inhibidora de c-Met cinasa. Durante una posterior investigación de esta novedosa clase estructural de inhibidores de c-Met se ha observado, sin embargo, que los compuestos candidato estaban con frecuencia comprometidos por una biodisponibilidad oral no satisfactoria que se volvía significativamente menor que la inicialmente esperada a partir de las determinaciones de aclaramiento sanguíneo en ratas. Puesto que la biodisponibilidad oral también depende de cómo se absorbe un compuesto, y dados los perfiles farmacocinéticos y fisicoquímicos de estos compuestos, se presentó la hipótesis de que la baja solubilidad y/o inadecuada permeabilidad a través del tracto gastrointestinal podría conducir a tales limitaciones de absorción.

El problema técnico a solucionar de acuerdo con la presente invención, por tanto, puede haberse apreciado en la identificación de compuestos alternativos con potente actividad inhibidora en la c-Met cinasa que pondría de manifiesto un aumento en la solubilidad y/o permeabilidad, conduciendo subsiguientemente a un aumento de la fracción absorbida después de la administración peroral de estos compuestos.

De forma sorprendente, se han encontrado ahora que derivados de 2-aril-3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina que tienen una sustitución difluoro o trifluoro en el grupo metilo en la posición 6 presentan propiedades de permeabilidad mejorada *in vitro* cuando se ensayan en un ensayo de células intestinales bien establecido.

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 2-aril-3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina sustituidos con fluoro de la fórmula general (I)



en la que

Ar es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino y mono-alquil (C₁-C₄) amino, en el que dichos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos adicionalmente con hasta tres átomos de fluoro,

R¹ es hidrógeno o fluoro,

R² es hidrógeno o metilo,

R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden estar presentes en forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

Sales para los propósitos de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

Hidratos de los compuestos de la invención o de sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos o sales con agua, tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos.

Solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos o sales con disolventes.

Los compuestos de la presente invención pueden, bien por la naturaleza de los centros asimétricos o bien por rotación restringida, estar presentes en forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Cualquier isómero puede estar presente en el que el centro asimétrico está en configuración (*R*)-, (*S*)-, o (*R,S*).

Se apreciará también que cuando estén presentes dos o más centros asimétricos en los compuestos de la invención, con frecuencia serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan las realizaciones preferentes.

Todos los isómeros, bien sean separados, puros, parcialmente puros, o bien estén en forma diastereomérica o racémica, de los compuestos de la presente invención están abarcados dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isómeras se pueden llevar a cabo por técnicas ordinarias conocidas en la técnica. Por ejemplo, las mezclas diastereómeras se pueden separar en los isómeros individuales por procedimientos cromatográficos o cristalización, y los racematos se pueden separar en los respectivos enantiómeros por procedimientos cromatográficos sobre fases quirales o por resolución.

Además, todas las formas tautómeras posibles de los compuestos descritos anteriormente están incluidas de acuerdo con la presente invención.

A no ser que se indique de otro modo, las siguientes definiciones son de aplicación para los sustituyentes y restos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones:

Alquilo en general representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. La misma definición es de aplicación a radicales como alcoxi, alquilamino y similares.

Alcoxi de forma ilustrativa y preferente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y *terc*-butoxi.

Monoalquilamino en general representa un radical amino que tiene un residuo alquilo unido al átomo de nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino y *terc*-butilamino.

Heteroarilo en general representa un radical heterocíclico aromático monocíclico que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo, incluyendo 3 a 5, átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S, sistema de anillo que puede estar unido a través de un átomo de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Se da preferencia a radicales heteroarilo de 6 miembros tales como piridilo y pirimidilo, y a radicales heteroarilo de 5 miembros tales como tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que:

Ar es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo o isotiazolilo cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi,

R¹ es hidrógeno o fluoro,

R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

Ar es fenilo, piridilo u oxazolilo cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi,

R¹ es hidrógeno o fluoro,

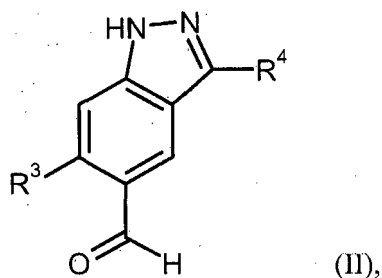
R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R^4 es metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de fórmula (II)

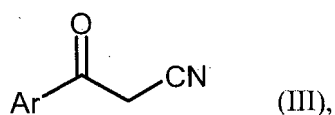


5

en la que R^3 y R^4 tienen los significados descritos antes,

bien

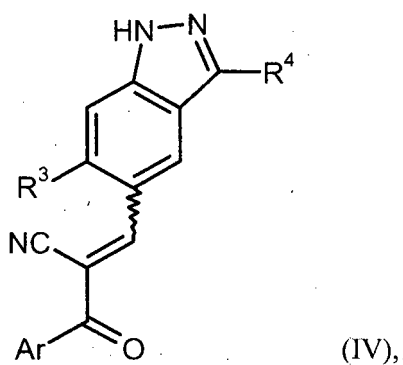
[A] con un cetonitrilo de fórmula (III)



10

en la que Ar tiene el significado descrito antes,

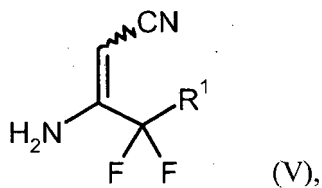
en presencia de un ácido, combinación de ácido/base y/o agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que Ar, R^3 y R^4 tienen los significados descritos antes,

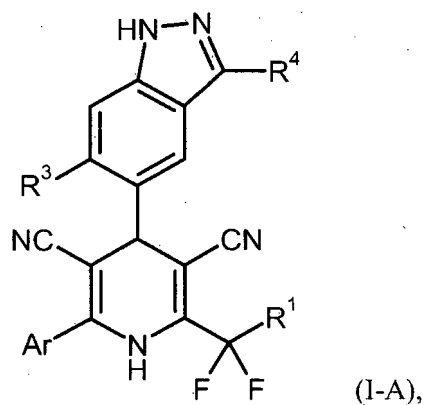
15

y el último se condensa a continuación con un enaminonitrilo de fórmula (V)



en la que R^1 tiene el significado descrito antes,

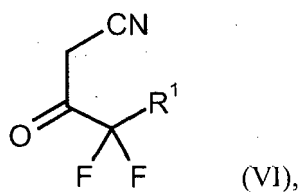
para proporcionar el compuesto de fórmula (I-A)



en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados descritos antes,

o bien

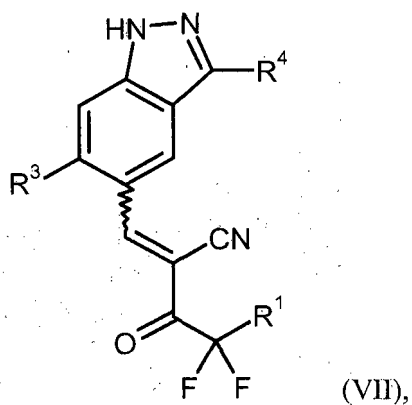
[B] con un cetonitrilo de fórmula (VI)



5

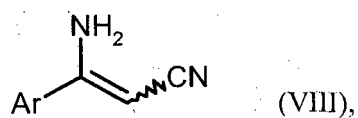
en la que R¹ tiene el significado descrito antes,

opcionalmente en presencia de una base y/o agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VII)



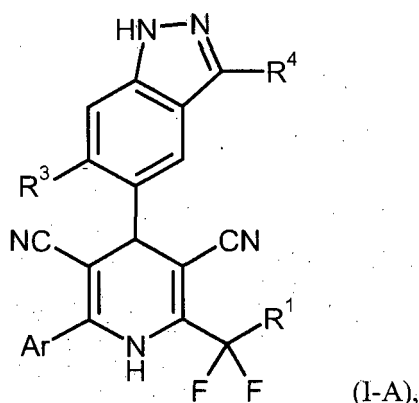
en la que R¹, R³ y R⁴ tienen los significados descritos antes,

10 y el último se condensa a continuación con un enamionitrilo de fórmula (VIII)



en la que Ar tiene el significado descrito antes,

en presencia de un ácido para proporcionar también el compuesto de fórmula (I-A)

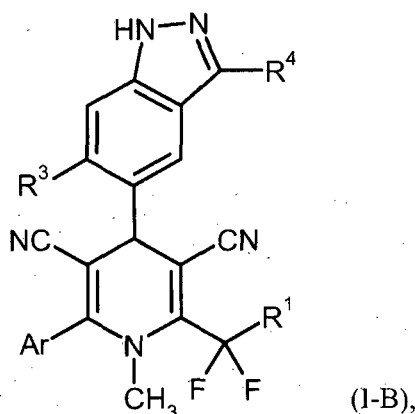


en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados descritos antes, opcionalmente seguido de *N*-metilación de dihidropiridina empleando un compuesto de fórmula (IX)



5 en la que

X representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato, tosilato o sulfato, en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-B)



en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados descritos antes,

- 10 y opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, de (i) separar los compuestos (I-A) y (I-B) en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) convertir los compuestos (I-A) y (I-B) en sus hidratos o solvatos respectivos por tratamiento con los disolventes correspondientes.

15 Las variantes de proceso [A] (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (I-A) y [B] (II) + (VI) → (VII), (VII) + (VIII) → (I-A) pueden llevarse a cabo ambas en dos etapas separadas como se ha descrito antes, o usando un procedimiento en un solo recipiente, es decir, sin aislamiento explícito de los compuestos intermedios respectivos (IV) y (VII). En algunos casos, dependiendo de la reactividad de los reaccionantes individuales, puede ser también posible para la preparación de los compuestos de fórmula (I-A) llevar a cabo una reacción de condensación en un matraz / tres componentes de los compuestos (II), (III) y (V) [A], o (II), (VI) y (VIII) [B] [para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en general, véase, por ejemplo, D.M. Stout, A.I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 82, 223-243; H. Meier et al., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888; H. Meier et al., ibid. 1977, 1895; H. Meier et al., ibid. 1976, 1762; F. Bossert et al., Angew. Chem. 1981, 93, 755].

20 Las etapas de proceso (II) + (III) → (IV), (IV) + (V) → (I-A), (II) + (VI) → (VII) y (VII) + (VIII) → (I-A) se llevan a cabo en general en un disolvente inerte a una temperatura que varía de +20 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente a presión atmosférica.

- 25 Disolventes adecuados para este propósito son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol o *n*-pentanol, compuestos hidrocarbonados tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, compuestos halohidrocarbonados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o clorotolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetonitrilo o ácido acético. Igualmente es posible

usar mezclas de estos disolventes. Las reacciones (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) y (II) + (VI) $\rightarrow$ (VII) se llevan a cabo preferentemente en diclorometano, tolueno, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *n*-pentanol a la temperatura de reflujo respectiva bajo presión atmosférica, y las reacciones (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-A) y (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (I-A) se llevan a cabo preferentemente en *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, xileno, ácido acético o mezclas de los mismos también a la temperatura de reflujo bajo presión atmosférica.

La reacción (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) puede tener lugar ventajosamente en presencia de un ácido, una combinación de ácido/base y/o un agente deshidratante tal como, por ejemplo, tamices moleculares. Ejemplos de catalizadores ácidos adecuados son ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico; bases adecuadas son en particular piperidina o piridina. Dependiendo de la reactividad de los componentes, la conversión (II) + (VI) $\rightarrow$ (VII) puede llevarse a cabo sin otros reaccionantes auxiliares, o puede facilitarse por una base amina habitual, y/o un agente deshidratante, tal como tamices moleculares. Las reacciones (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-A) y (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (I-A) se llevan a cabo normalmente en presencia de un ácido; preferentemente, se usa ácido acético tanto como catalizador ácido y como disolvente o codisolvente.

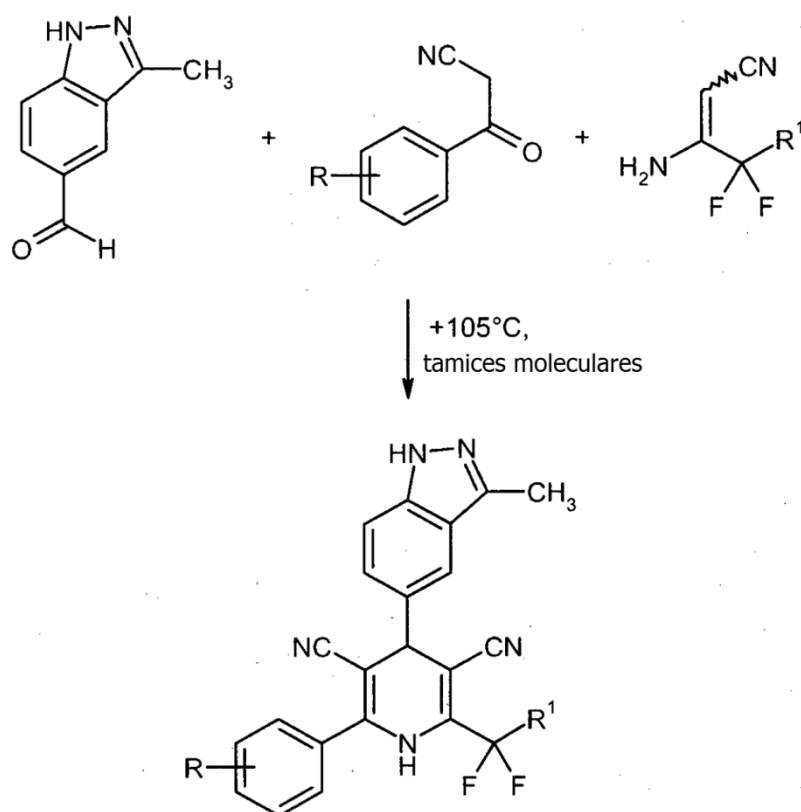
Disolventes inertes para la reacción de metilación (I-A) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) son, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, compuestos hidrocarbonados tales como as benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, compuestos halohidrocarbonados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. También es posible el uso de mezclas de estos disolventes. De preferencia, se emplean diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos. Bases adecuadas para la etapa de proceso (I-A) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) son, en particular, carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o de cesio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, alcóxidos alcalinos con impedimento estérico tales como terc-butóxido de sodio o de potasio, amidas alcalinas con impedimento estérico tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. De preferencia, se usan carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio.

La reacción (I-A) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) se lleva a cabo de forma general bajo presión atmosférica a un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 0 °C a +50 °C.

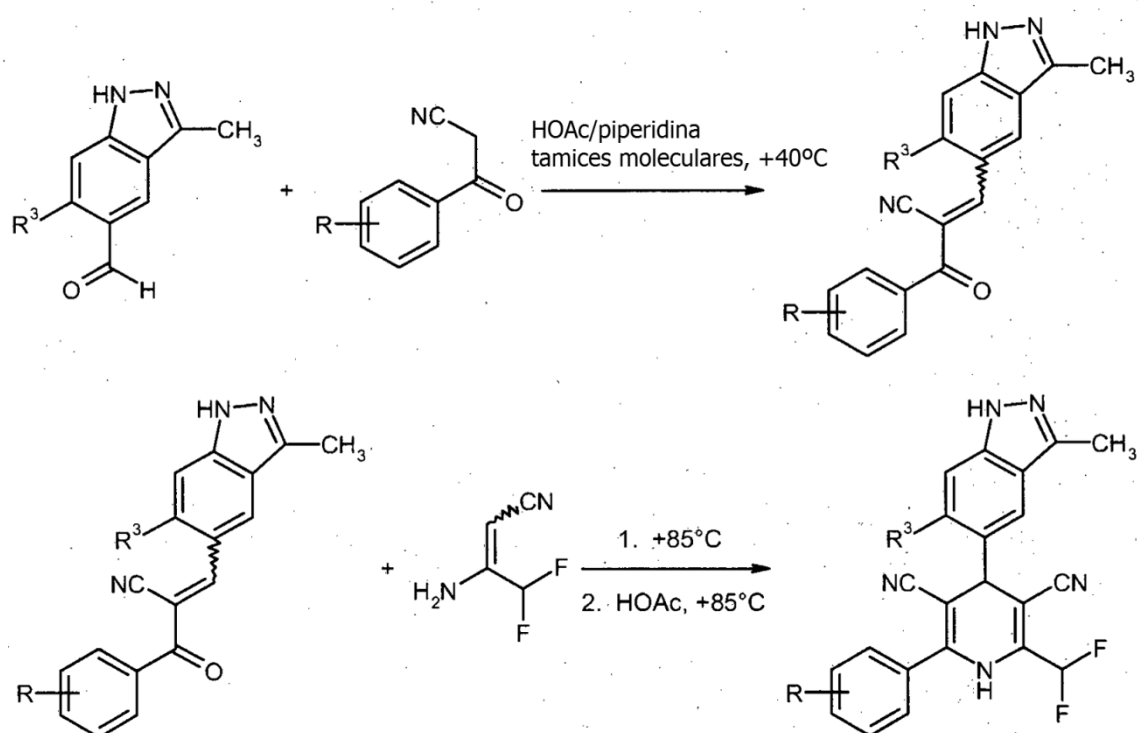
Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (V), (VI), (VIII) y (IX) están disponibles de forma comercial, son conocidos por la bibliografía, o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por adaptación de procedimientos convencionales descritos en la bibliografía (para otras referencias, véase la sección experimental siguiente).

La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse por medio de los siguientes esquemas de síntesis. A continuación, en la sección experimental que describe los Ejemplos, se presentan procedimientos más detallados.

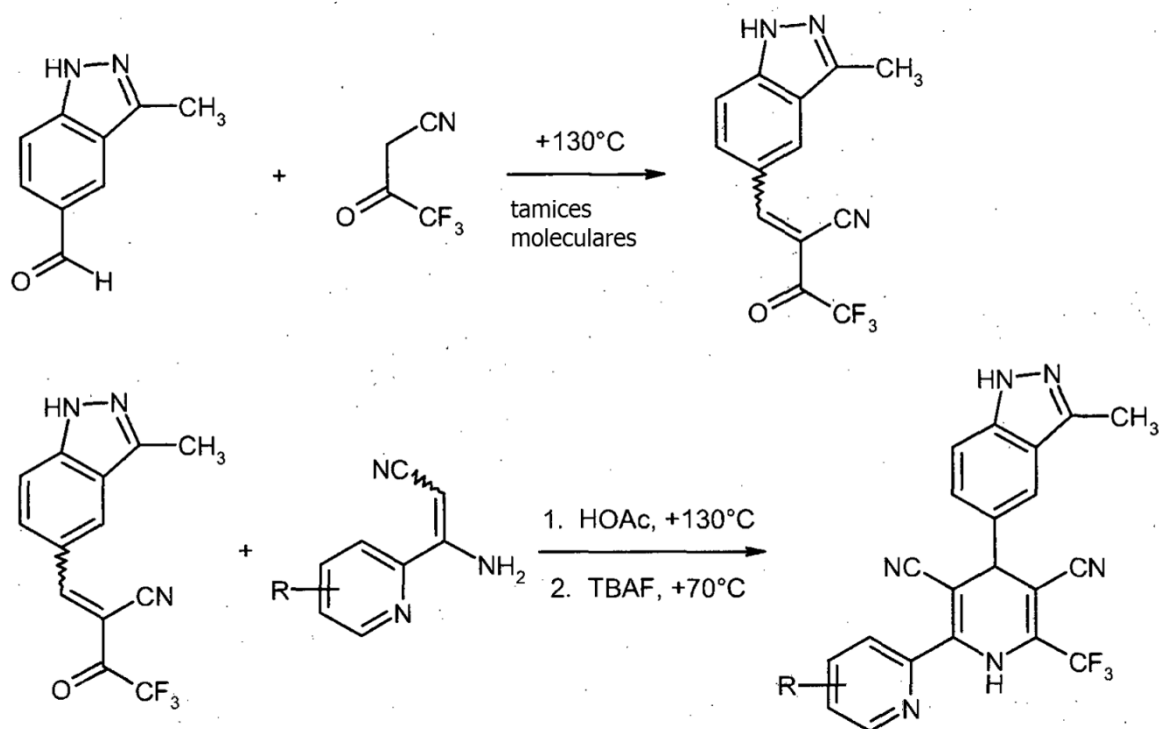
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Procedimientos de uso

- Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la actividad o expresión de tirosina cinasa receptoras, en particular de la tirosina-cinasa receptora c-Met. Además, los compuestos de la invención están caracterizados por una mayor permeabilidad en células del epitelio intestinal, facilitando la absorción de estos compuestos desde el tracto gastrointestinal después de la administración peroral. Por tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos.
- En consecuencia, en la presente memoria se describe un procedimiento de tratamiento de trastornos relacionados con, o mediados por actividad de la cinasa c-Met en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinados aspectos, los trastornos relacionados con la actividad de la cinasa c-Met son trastornos de proliferación celular, en particular, cáncer.
- El término “tratar” o “tratamiento” tal como se indica a lo largo del presente documento, se usa de forma convencional, por ejemplo, la atención o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.
- El término “sujeto” o “paciente” incluye organismos susceptibles de padecer un trastorno de proliferación celular o que se podrían beneficiar de otro modo de la administración de un compuesto de la invención, tales como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferentes incluyen pacientes humanos que padecen o tienen tendencia a padecer un trastorno de proliferación celular o un estado asociado, como se describe en el presente documento. El término “animales no humanos” incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, por ejemplo, ratones y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.
- La expresión “trastornos relacionados con o mediados por c-Met” incluirá enfermedades asociadas con o que implican la actividad de c-Met, por ejemplo, la hiperactividad de c-Met, y afecciones que acompañan a estas enfermedades. Los ejemplos de “trastornos relacionados con o mediados por c-Met” incluyen trastornos consecuencia de la sobrestimulación de c-Met debida a una cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met, o trastornos consecuencia de una cantidad anormalmente alta de actividad de c-Met debida a una cantidad anormalmente alta de c-Met o a mutaciones en c-Met.
- El término “hiperactividad de c-Met” se refiere a la expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met o a una actividad de c-Met por células que normalmente no poseen c-Met activa o una expresión aumentada de

c-Met que da lugar a una proliferación celular no deseada o a mutaciones que dan lugar a una activación constitutiva de c-Met.

5 El término “trastornos de proliferación celular” incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para evitar, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, la proliferación celular y/o la división celular y/o producir la apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite, incluido un mamífero, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, polimorfo, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para tratar o evitar el trastorno.

10 Los trastornos de proliferación celular o hiperproliferativos en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, trastornos del esqueleto, trastornos angiogénicos o proliferativos de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, nefropatía poliquística, hiperplasia prostática benigna (BPH) y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, de las vías respiratorias, cerebral, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, de las vías urinarias, oculares, de hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides, y sus metástasis a distancia. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres de las vías respiratorias incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

20 Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como un tumor neuroectodérmico y un tumor pineal.

25 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y cáncer testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer vaginal y cáncer de vulva, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores de las vías urinarias incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares esporádicos y hereditarios.

30 Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

35 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer epitelial de células de Merkel y cáncer de piel distinto de melanoma.

Los cánceres de la cabeza y el cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de faringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de labio y de la cavidad oral y cáncer de células escamosas.

Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

40 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

45 Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anómala de matrices extracelulares, que se pueden tratar con los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, reestenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, incluidas nefropatías tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes trombóticos microangiopáticos, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

50 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluida la retinopatía diabética, oclusión venosa retinal isquémica, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular senil, artritis reumatoide,

psoriasis y trastornos ampollosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluido el penfigoide ampolloso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para evitar y tratar enfermedades de las vías respiratorias y los pulmones, enfermedades del tubo gastrointestinal, así como enfermedades de la vejiga y los conductos biliares.

Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluidos mamíferos, y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Este tratamiento combinado incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, se puede administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico juntos en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación independientes.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma concurrente) o en momentos tiempos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una combinación fija o por separado con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes de tratamiento hormonal, inhibidores de topoisomerasas, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

- los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostaza de nitrógeno de *N*-óxido, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apacicuona, brostalicina, bendamustina, camustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;
- los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptapurina, mercaptapurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcicidina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfite, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- los agentes de tratamiento hormonal incluyen, pero sin limitación, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y agentes antiprogesterona y combinaciones de los mismos;
- las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas, pero sin limitación, aclarrubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido y combinaciones de los mismos;
- las sustancias inmunológicas incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes inmunitarios potenciadores tales como la L19-IL2 y otros derivados de la IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleucina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab y Provenge;

- los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlos para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 5 • los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtide, combretastatina, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, recentin, regorafenib, removab, revlimid, sorafenib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukraina, vatalanib y vitaxina;
- 10 • los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- inhibidores de VEGF tales como, por ejemplo, sorafenib, regorafenib, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab;
- inhibidores de EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- 15 • inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/rapamicina y everolimus;
- inhibidores de c-Met;
- inhibidores de PI3K y AKT;
- inhibidores de CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
- 20 • inhibidores de los puntos de control del aparato mitótico y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (p.ej., Hesperadina), inhibidores de la cinasa del punto de control e inhibidores de KSP;
- inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- inhibidores de HSP90 y HSP70;
- 25 • inhibidores del proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- inhibidores de serina/treonina-cinasas, incluidos inhibidores de MECK e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
- inhibidores de farnesiltransferasa tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 30 • inhibidores de tirosina-cinasas, incluidos, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, regorafenib, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, • erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit;
- agonistas del receptor de vitamina D;
- inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sodio y gossypol;
- 35 • grupo de 20 antagonistas de receptores de diferenciación tales como, por ejemplo, rituximab;
- inhibidores de reductasa de ribonucleótidos tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- agonistas del receptor 1 de ligando inductor de apoptosis y necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 40 • antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliproden, clorhidrato de palonosetrón, granisetron, Zindol y AB-1001;
- inhibidores de integrinas que incluyen inhibidores de integrina alfa5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- antagonistas de receptor de andrógenos que incluyen, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- 45

- inhibidores de aromatasas tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- inhibidores de metaloproteinasas de la matriz;
- otros agentes antineoplásicos, incluidos, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentán bexaroteno, borteomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.

En un aspecto preferente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con quimioterapia (es decir agentes citotóxicos), anti-hormonas y/o terapias marcadas tales como otros inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR), inhibidores de mTOR e inhibidores de angiogénesis.

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, como tal o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como estándares de referencia analítica, y similares, que se conocen bien en la técnica.

Composición farmacéutica y procedimientos de tratamiento

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de comprender combinar al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y llevar la combinación resultante a una forma de administración adecuada.

El componente activo de fórmula (I) puede actuar sistémicamente y/o localmente. Con este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntiva, ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de aplicación, el componente activo de fórmula (I) se puede administrar en formas de aplicación adecuadas.

Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o de forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación parenteral se puede llevar a cabo evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, intrarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación parenterales útiles incluyen preparaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas inhalatorias (incluidos inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos o cápsulas para su administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

En un modo de realización preferente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para su administración oral. En otro modo de realización preferente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para su administración intravenosa.

El componente activo de fórmula (I) se puede convertir en las formas de aplicación enumeradas de manera conocida *per se*. Esto se lleva a cabo usando excipientes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Éstos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores de sabor y/u olor.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno de proliferación celular en un paciente que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz

de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En determinados modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular. En determinados modos de realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 al 90 %) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales para aquellos expertos en la técnica.

Se pueden variar los niveles de dosificación reales y el curso temporal de administración de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de la invención con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, una composición en particular y un modo de administración en particular, sin que sea tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis ejemplar es desde 0,01 hasta 100 mg/kg por día o de 0,1 a 150 mg/kg por día.

En determinados modos de realización, se puede usar el compuesto de la invención en tratamiento combinado con quimioterápicos contra el cáncer convencionales. Las pautas de tratamiento convencionales para la leucemia y para otros tumores incluyen radiación, fármacos o una combinación de ambos.

La determinación de una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz o de una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de los compuestos de la invención la puede hacer fácilmente el médico o el veterinario (el "clínico encargado del caso"), como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosificaciones se pueden variar en función de los requisitos del paciente a juicio del clínico encargado del caso; de la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto en particular que se emplea. Para determinar la cantidad o dosis antiproliferativa terapéuticamente eficaz y la cantidad o dosis antiproliferativa profilácticamente eficaz, el clínico tiene en cuenta una serie de factores, incluidos, pero sin limitación: el trastorno de proliferación celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; el curso temporal de tratamiento deseado; la especie de mamífero; su talla, edad y estado de salud general; la enfermedad específica implicada; el grado o la implicación de la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto administrado en particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta de dosificación seleccionada; la clase de tratamiento concurrente (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros compuestos terapéuticos coadministrados); y otras circunstancias relevantes.

El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de ese momento, se puede aumentar la dosificación con incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo en esas circunstancias. Por comodidad, se puede dividir la dosificación diaria total y administrarla en partes durante el día si se desea. Cabe esperar que una cantidad antiproliferativa terapéuticamente eficaz y una cantidad antiproliferativa profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención varíen de desde aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

Una dosis preferente del compuesto de la invención para la presente invención es la máxima que puede tolerar un paciente sin desarrollar efectos secundarios graves. De modo ilustrativo, el compuesto de la presente invención se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. También se pretende que los intervalos intermedios de los valores enumerados anteriormente formen parte de la invención.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes en las pruebas y ejemplos que figuran a continuación son en peso; las partes son en peso. Todas las proporciones de disolventes, las proporciones de dilución y las concentraciones comunicadas para soluciones líquido/líquido están basadas en volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y Acrónimos:

Ac	acetilo
ac.	acuoso/a (solución)
s. a.	singlete ancho (RMN)

cat.	catalítico
conc.	concentrado
d	doblete (RMN)
IQD	ionización química directa (EM)
dd	doblete de dobletes (RMN)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DMSO-d ₆	dimetil sulfóxido-d ₆
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización de impacto electrónico (EM)
equiv.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
CG-EM	cromatografía de gases-espectrometría de masas acoplada
h	hora(s)
RMN de ¹ H	espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución/de alta presión
CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas acoplada
m	multiplete (RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
m/z	proporción masa-carga
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
del t.	del teórico (rendimiento químico)
q	cuadruplete (RMN)
quin	quintuplete
R _f	factor de retención de CCF
FI	fase inversa (HPLC)
ta	temperatura ambiente
T _R	tiempo de retención (HPLC)
s	singlete (RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
tBu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
t	triplete (RMN)
v/v	proporción volumen-volumen
p/v	proporción peso-volumen
p/p	proporción peso-peso

Procedimientos de CL-EM y CG-EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

- 5 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % A → 0,1 min 90 % A → 3,0 min 5 % A → 4,0 min 5 % A → 4,01 min 90 % A; caudal: 2 ml/min; horno: a 50 °C; detección UV: a 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro Premier con HPLC Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % A → 0,1 min 90 % A → 1,5 min 10 % A → 2,2 min 10 % A; horno: a 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: a 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro con HPLC Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % A $\rightarrow$ 3,0 min 10 % A $\rightarrow$ 4,0 min 10 % A $\rightarrow$ 4,01 min 100 % A (caudal 2,5 ml/min) $\rightarrow$ 5,00 min 100 % A; horno: a 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 Procedimiento 4 (CL-EM):

Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % A; horno: a 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección de UV: 210-400 nm.

10 Procedimiento 5 (CL-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: a 70 °C; entrada: a 250 °C; gradiente: a 70 °C, 30 °C/min $\rightarrow$ 310 °C (mantener durante 3 min).

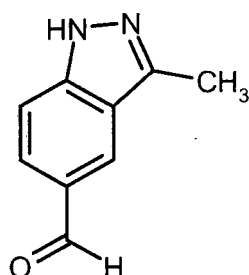
Procedimiento 6 (CL-EM):

15 Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % A $\rightarrow$ 3,0 min 10 % A $\rightarrow$ 4,0 min 10 % A $\rightarrow$ 4,1 min 100 % A; (caudal: 2,5 ml/min); horno: a 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: a 210 nm.

Materiales de partida e intermedios:

20 **Ejemplo 1A**

3-Metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído

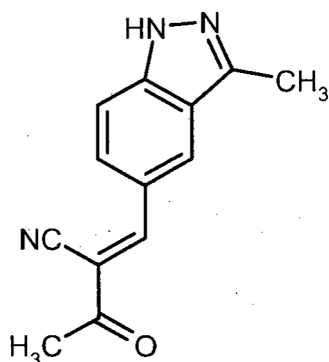


25 Se enfrió tetrahidrofurano (600 ml) hasta -78 °C bajo atmósfera de argón. A esta temperatura, se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *tert*-butil litio en *n*-pentano (200 ml). Después de 15 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 22,4 g (106,1 mmol) de 5-bromo-3-metil-1*H*-indazol en THF (300 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la solución no superó los -70 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir gota a gota *N,N*-dimetilformamida (24,5 ml). Después de 20 min, se retiró el baño de enfriamiento, y se continuó agitando durante 1 hora antes de añadir cuidadosamente agua (250 ml). La mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida proporcionando 18,5 g de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

30 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ = 13,13 (s ancho, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 2A

35 **(2*E*)-2-[(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)metilideno]-3-oxobutanonitrilo**



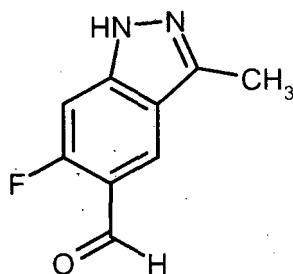
Una mezcla de 5,0 g (31,2 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 3,61 g (34,3 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 2,23 ml (39 mmol) de ácido acético y 0,31 ml (3,12 mmol) de piperidina en diclorometano seco (250 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å se agitó bajo reflujo durante 12 h. Una vez enfriada, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. El sólido se disolvió en etanol, y el tamiz molecular se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (3,5 g, 50 % del teórico) como un sólido amarillo pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 1): $T_R = 1,32$ min; EM (IEPpos): $m/z = 226$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,18$ (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,55 (m ancho, 6H) ppm.

Ejemplo 3A

6-Fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



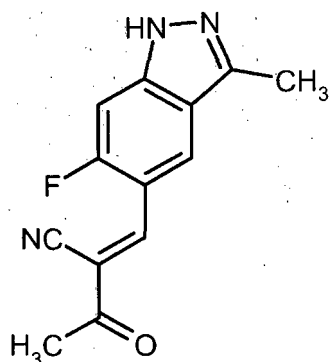
Una solución de 30 g (131 mmol) 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol [preparación descrita en el documento WO 2005/085227-A1, Ejemplo 104 c); también disponible de forma comercial, N.º Reg. CAS 864773-66-0] en THF (525 ml) se enfrió hasta -45 °C. Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3 M; 50,2 ml, 151 mmol) gota a gota a -45 °C, y la solución resultante se agitó durante 40 min a esta temperatura. Usando una bomba dosificadora, se añadieron 253 ml (354 mmol) de solución de 2-butil litio (1,4 M en ciclohexano) de modo que la temperatura no superó los -40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -40 °C, y luego se añadieron gota a gota 30,2 ml (393 mmol) de *N,N*-dimetilformamida manteniendo la temperatura a -40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -40 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en un volumen de 2,8 l de ácido clorhídrico 2 N hasta 5 °C (baño de hielo-agua). La mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo 6:4 v/v) proporcionando 19,6 g (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido.

EM (IEPpos): $m/z = 179$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,14$ (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 4A

(2*E*)-2-[(6-Fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)metilideno]-3-oxobutanonitrilo



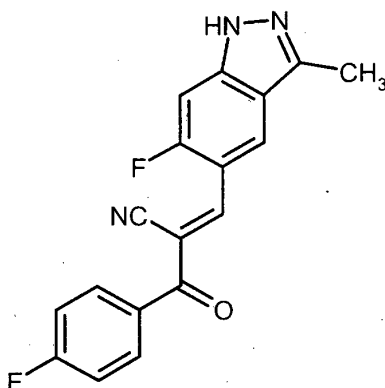
5

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2A, se preparó el compuesto del epígrafe usando 2,74 g (15,5 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 3A) y 2,6 g (24,8 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio proporcionando 1,6 g (42 % del teórico) del producto bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,83$ min; EM (IEPpos): $m/z = 244$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 5A

(2*E*)-3-(6-Fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-[(4-fluorofenil)carbonil]prop-2-enonitrilo

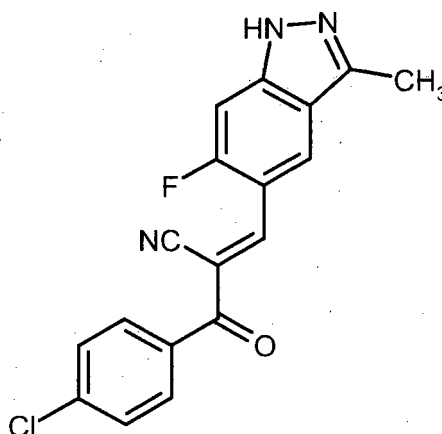


10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2A, se preparó el compuesto del epígrafe usando 500 mg (2,81 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 3A) y 504 mg (3,09 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo proporcionando 768 mg (69 % del teórico) del producto bruto (81 % de pureza) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,24$ min; EM (IEPpos): $m/z = 324$ ($M+H$)⁺.

15 **Ejemplo 6A**

(2*E*)-2-[(4-Clorofenil)carbonil]-3-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)prop-2-enonitrilo

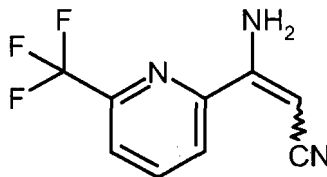


5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2A, se preparó el compuesto del epígrafe usando 500 mg (2,81 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 3A) y 566 mg (3,09 mmol) de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo proporcionando 830 mg (66 % del teórico) del producto bruto (76 % de pureza) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,39$ min; EM (IEPpos): $m/z = 340$ (M+H)⁺.

Ejemplo 7A

3-Amino-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-enonitrilo

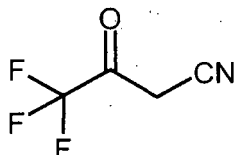


10 Una solución de 2,08 ml (13,07 mmol) de diisopropilamina en THF seco (12 ml) se enfrió hasta -70 °C bajo atmósfera de gas inerte, y se añadieron gota a gota 9,26 ml (14,8 mmol) de solución de *n*-butil litio (1,6 M en hexanos). A continuación, se añadió lentamente durante 10 minutos una solución de 688 μ l (13,07 mmol) de acetonitrilo en THF seco (10 ml). La solución resultante se agitó durante otros 30 min a -70 °C antes de añadir una
 15 solución de 1,50 g (8,72 mmol) de 6-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo en THF seco (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h antes de añadir lentamente agua (200 ml). La mezcla se extrajo varias veces con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando 1,2 g (57 % del teórico) del compuesto del epígrafe bruto (89 % de pureza) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,88$ min; EM (IEpos): $m/z = 214$ (M+H)⁺.

Ejemplo 8A

4,4,4-Trifluoro-3-oxobutanonitrilo



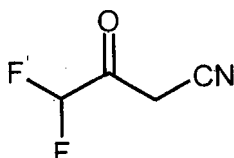
25 Se cargó un matraz secado a la llama con 20 ml (32 mmol) de solución de *n*-butil litio (1,6 M en hexanos) en THF seco (100 ml) bajo atmósfera de gas inerte y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente 1,47 ml (28 mmol) de acetonitrilo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -74 °C. A continuación, se añadieron lentamente 2,28 ml (20 mmol) de trifluoroacetato de etilo durante 5 min manteniendo la temperatura por debajo de -69 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -45 °C y luego se inactivó mediante adición de ácido clorhídrico (2 M, 9,6 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -20 °C. La solución transparente resultante se dejó

calentar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La suspensión acuosa residual se extrajo varias veces con dietil éter (porciones de 100 ml), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida proporcionando 4,25 g (84 % del teórico) del compuesto del epígrafe bruto (54 % de pureza) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

- 5 CG-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,05$ min; EM (IEpos): $m/z = 137$ (M)⁺.

Ejemplo 9A

4,4-Difluoro-3-oxobutanonitrilo



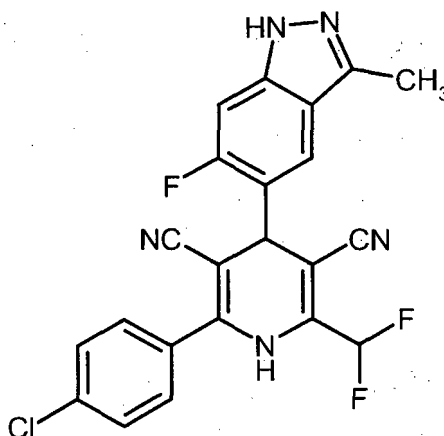
- 10 Se cargó un matraz secado a la llama con 3,8 ml (6,1 mmol) de solución de n-butil litio (1,6 M en hexanos) en THF seco (19 ml) bajo atmósfera de gas inerte y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente 0,28 ml (5,3 mmol) de acetonitrilo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -70 °C. A continuación, se añadieron lentamente 0,4 ml (3,8 mmol) de difluoroacetato de etilo durante 5 min manteniendo la temperatura por debajo de -69 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -45 °C y luego se inactivó mediante adición de ácido clorhídrico (2 M, 4,8 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -20 °C. La solución transparente resultante se dejó
- 15 calentar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto así obtenido (1,0 g de 46 % de pureza, 99 % del teórico) se almacenó a -21 °C y se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CG-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,49$ min; EM (IEpos): $m/z = 119$ (M)⁺.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

- 20 **2-(4-Clorofenil)-6-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo**

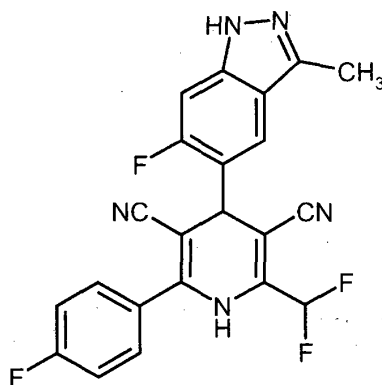


- 25 Una mezcla de 200 mg (0,542 mmol) de (2E)-2-(4-clorobenzil)-3-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)prop-2-enonitrilo (Ejemplo 6A) y 66 mg (0,542 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [obtenible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetanitrilo, véase Org. React. 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en 2-propanol (1 ml) se agitó a reflujo durante 12 h. A continuación, se añadió ácido acético (1,5 ml), y se continuó agitando a reflujo durante 6 h. Una vez enfriada, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 %, mezcla final 80:20 v/v) proporcionando 33 mg (14 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,14$ min; EM (IEPpos): $m/z = 440$ (M+H)⁺

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,86 (s ancho, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 6,79 (t, 1H, ²JH.F = 51,8 Hz), 5,09 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

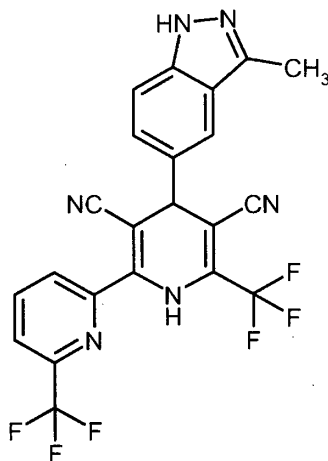
Ejemplo 2

2-(Difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(4-fluorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo

Una mezcla de 200 mg (0,569 mmol) de (2E)-2-(4-fluorobenzoil)-3-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-prop-2-enonitrilo (Ejemplo 5A) y 69 mg (0,569 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [obtenible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, véase Org. React. 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en 2-propanol (1 ml) se agitó a reflujo durante 12 h. A continuación, se añadió ácido acético (1,5 ml), y se continuó agitando a reflujo durante 6 h. Una vez enfriada, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 % TFA, mezcla final 80:20 v/v) proporcionando 36 mg (15 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

10 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,97$ min; EM (IEPpos) $m/z = 424$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,87$ (s ancho, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 6,79 (t, 1H, ²J_{H,F} 51,8 Hz), 5,08 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 3**4-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-6,6'-bis(trifluorometil)-1,4-dihidro-2,2'-bipiridin-3,5-dicarbonitrilo**

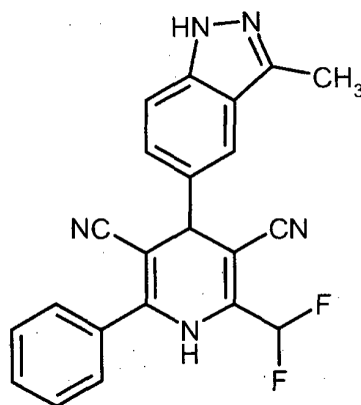
15 Una solución de 150 mg (0,936 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) en *n*-pentanol (4 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å en polvo se trató con 128 mg (0,936 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 8A) y se agitó a 130 °C durante 1 h. A continuación, se añadieron 94 mg (0,44 mmol) de 3-amino-3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-enonitrilo (Ejemplo 7A) y ácido acético (1,2 ml), y la mezcla se agitó a 130 °C durante
20 otros 15 min. Una vez enfriada, se añadió agua (6 ml), la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y la solución se lavó varias veces con salmuera, a continuación con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (1 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å. Se añadió una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, 1 N en THF, 1,5 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. Una vez enfriada, la mezcla se concentró a
25 presión reducida, y el producto bruto se purificó finalmente por HPLC-FI preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 % TFA) proporcionando 15 mg (7 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,23$ min; EM (IEPpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,80 (s ancho, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 4

2-(Difluorometil)-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-phenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Una mezcla de 200 mg (1,25 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 217 mg (1,50 mmol) 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo y 147 mg (1,25 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-ene-nitrilo [obtenible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, véase Org. React. 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en 1-pentanol (1,2 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å en polvo se calentó hasta 105 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % TFA) seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/diclorometano/metanol 10:5:1 v/v) proporcionando 93 mg (19 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

10

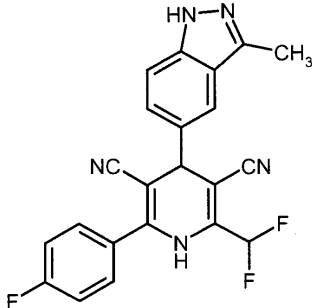
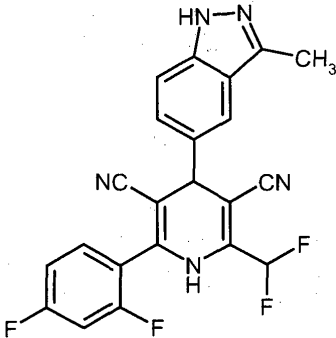
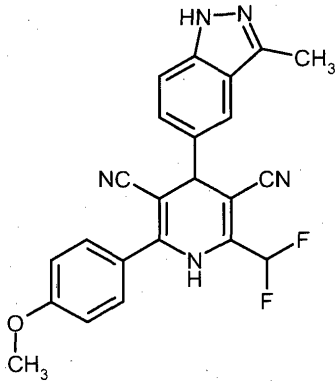
CL-EM (procedimiento 4): T_R = 0,93 min; EM (IEPpos): m/z = 388 ($M+H$)⁺

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,78 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 6H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (t, 1H, $^2J_{H,F}$ = 52 Hz), 4,83 (s, 1H), 2,48 (s, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4; la purificación se llevó a cabo por HPLC-FI preparativa usando un gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 % seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/diclorometano/metanol 10:10:1 v/v):

20

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
5	2-(4-Clorofenil)-6-(difluorometil)-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (17 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,01 min; m/z = 422 ($M+H$)⁺ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,78 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 5H), 7,40 (d, 1H), 6,79 (t, 1H, $^2J_{H,F}$ = 52 Hz), 4,86 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

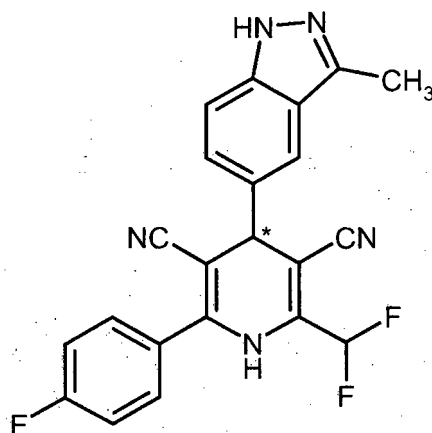
Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
6	2-(Difluorometil)-6-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (13 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,94$ min; $m/z = 406$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,76$ (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 4H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,79 (t, 1H, ²<i>J</i>_{H,F} = 52 Hz), 4,85 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.
7	2-(Difluorometil)-6-(2,4-difluoro-fenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (8 % del teórico)¹	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,96$ min; $m/z = 424$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,79$ (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56-7,36 (m, 4H), 6,79 (t, 1H, ²<i>J</i>_{H,F} = 52 Hz), 4,88 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.
8	2-(Difluorometil)-6-(4-metoxifenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (8 % del teórico)²	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,96$ min; $m/z = 418$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,76$ (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,78 (t, 1H, ²<i>J</i>_{H,F} = 52 Hz), 4,80 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,49 (s, 3H) ppm.

¹) la cromatografía sobre gel de sílice se llevó a cabo usando tolueno/diclorometano/metanol 10:10:0,5 v/v como eluyente;

²) la purificación inicial por HPLC-FI preparativa usando un gradiente de metanol/agua + TFA al 0-1 % TFA, seguido de otra purificación, primero por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/diclorometano/metanol 10:10:0,5 v/v) y segundo por HPLC-FI preparativa [columna: Sunfire C18 OBD, 5 μ m, 19 mm x 150 mm; eluyente: gradiente agua/metanol 60:40 $\rightarrow$ 0:100 v/v; caudal: 25 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 254 nm].

Ejemplo 9 y Ejemplo 10

2-(Difluorometil)-6-(4-fluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (Enantiómero 1 y 2)



- 5 El compuesto racémico del Ejemplo 6 (60 mg) se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 80:20 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 9 (Enantiómero 1):

Rendimiento: 25 mg (>99 % ee)

- 10 T_R = 4,88 min [columna: Daicel Chiralcel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 80:20 + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm].

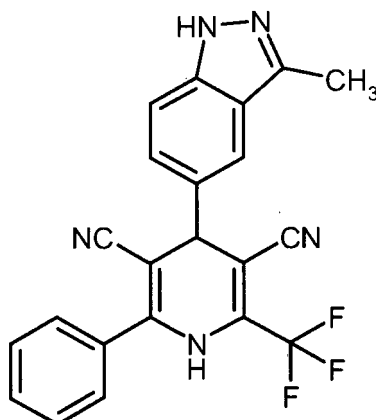
Ejemplo 10 (Enantiómero 2):

Rendimiento: 26 mg (>99 % ee)

- 15 T_R = 6,03 min [columna: Daicel Chiralcel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 80:20 + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm].

Ejemplo 11

4-(3-Metil-1*H*-indazol-5-il)-2-phenil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo

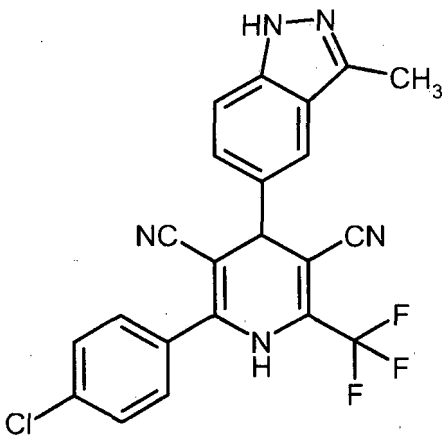
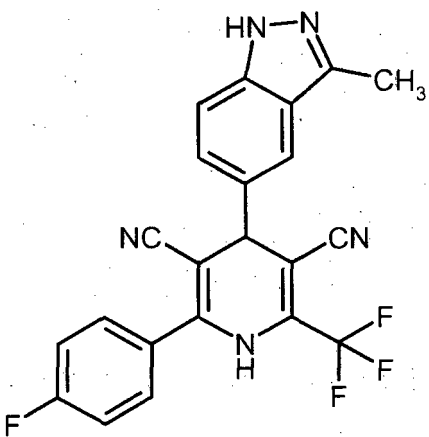


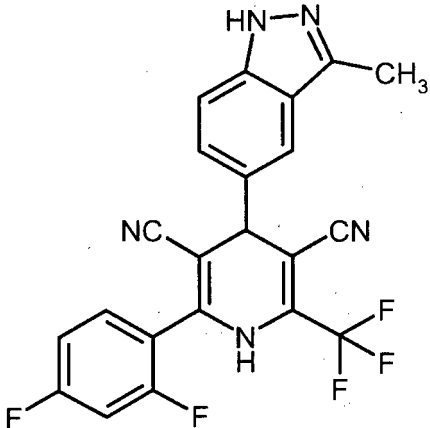
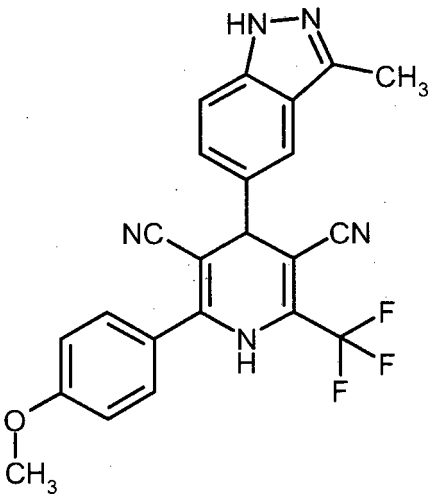
- 20 Una mezcla de 300 mg (1,87 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 272 mg (1,87 mmol) de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo y 1019 mg (7,49 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [preparación: A.W. Lutz, patente estadounidense 3.635.977; C.G. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42 (1969)] en 1-pentanol (1,9 ml) que contiene tamices moleculares de 4Å en polvo se calentó hasta 105 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 285 mg (37 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

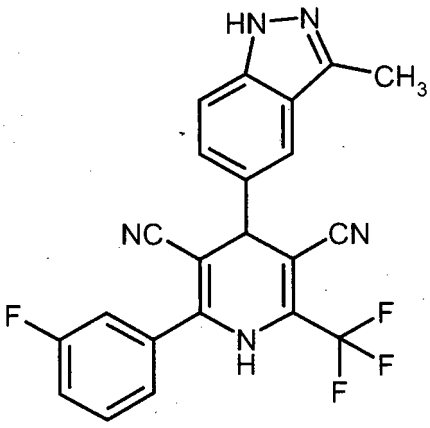
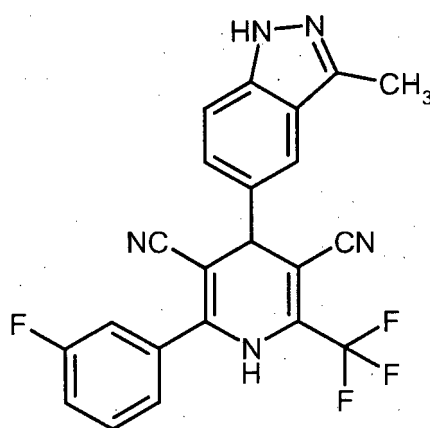
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,99$ min; EM (IEPpos): $m/z = 406$ (M+H)⁺

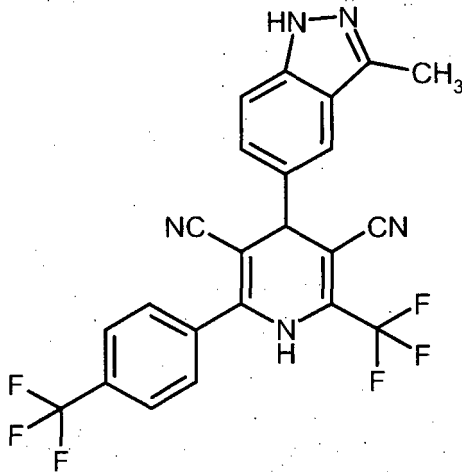
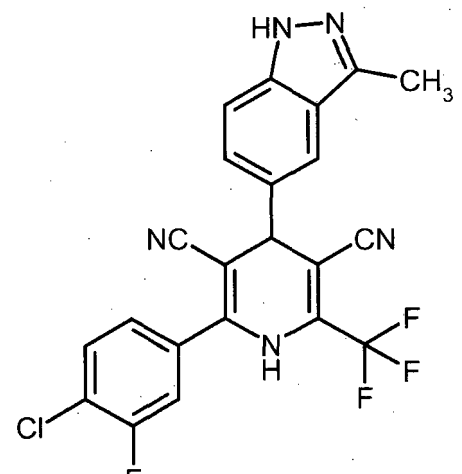
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s ancho, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 6H), 7,42 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

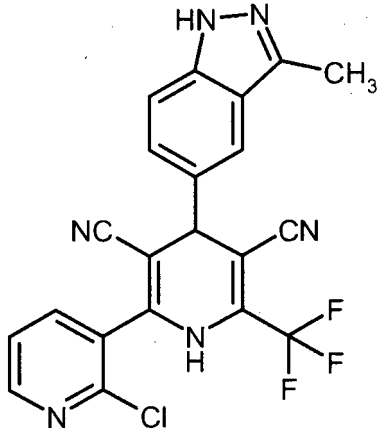
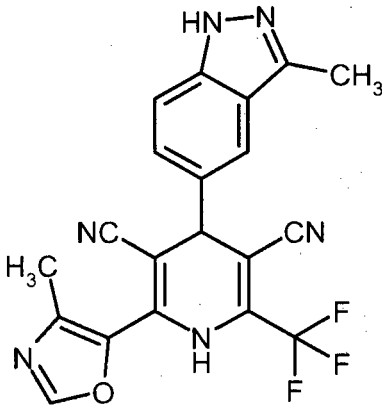
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 11; la purificación se llevó a cabo por HPLC-FI preparativa usando un gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 % seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/diclorometano/metanol 10:10:1 v/v):

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
12	2-(4-Clorofenil)-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (40 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,03$ min; $m/z = 440$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.
13	2-(4-Fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (40 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,12$ min; $m/z = 424$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
14	2-(2,4-Difluorofenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (50 % del teórico)¹	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,99$ min; $m/z = 442$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s ancho, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.
15	2-(4-Metoxifenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (31 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,13$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,78$ (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
16	2-(3-Fluorofenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (32 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,00 \text{ min}$; $m/z = 424 (M+H)^+$ RMN de 1H (400MHz, DMSO-d_6): (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,79$ (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,52-7,38 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.
17	2-(3,5-Difluorofenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (29 % del teórico)¹	CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,17 \text{ min}$; $m/z = 442 (M+H)^+$ RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,80$ (s ancho, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
18	4-(3-Metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)-phenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (29 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,31 \text{ min}$; $m/z = 474 (M+H)^+$ RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,80$ (s, 1H), $10,73$ (s, 1H), $7,92$ (d, 2H), $7,81$ (d, 2H), $7,72$ (s, 1H), $7,60$ (d, 1H), $7,47$ (d, 1H), $4,99$ (s, 1H), $2,54$ (s, 3H) ppm.
19	2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (31 % del teórico)	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,04 \text{ min}$; $m/z = 458 (M+H)^+$ RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,80$ (s, 1H), $10,65$ (s, 1H), $7,90$ (dd, 1H), $7,72$ (s, 1H), $7,68-7,55$ (m, 3H), $7,48$ (d, 1H), $4,97$ (s, 1H), $2,54$ (s, 3H) ppm.

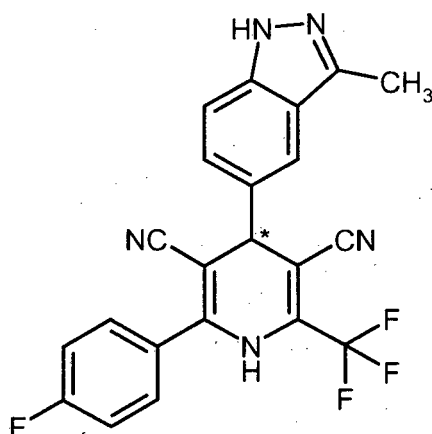
Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
20	2'-Cloro-4-(3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2,3'-bipiridin-3,5-dicarbonitrilo  (16 % del teórico)¹	CL-EM (procedimiento 4): T_R = 0,90 min; m/z = 441 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,80 (s ancho, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.
21	4-(3-Metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo  (6 % del teórico)²	CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,85 min; m/z = 411 (M+H)⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,79 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm.

¹) sin purificación posterior por cromatografía sobre gel de sílice;

²) la reacción se llevó a cabo en un horno de microondas a 150 °C (30 min); la purificación se llevó a cabo por HPLC-FI preparativa usando un gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1 % seguido de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/diclorometano/metanol 5:5:1 v/v).

Ejemplo 22 y Ejemplo 23

2-(4-Fluorofenil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



El compuesto racémico del Ejemplo 13 (200 mg) se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 85:15 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm]:

5 **Ejemplo 22 (Enantiómero 1):**

Rendimiento: 87 mg (>99 % ee)

T_R = 4,01 min [columna: Daicel Chiralcel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 80:20 + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm].

Ejemplo 23 (Enantiómero 2):

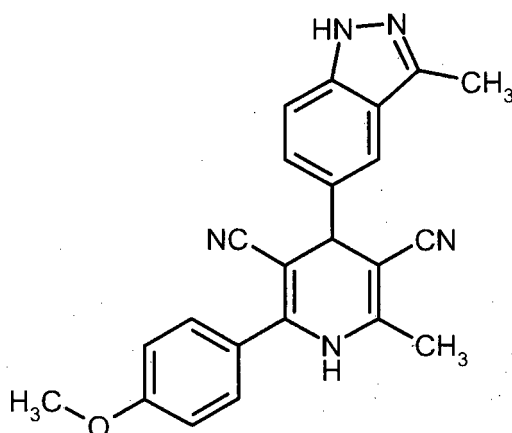
10 Rendimiento: 92 mg (>99 % ee)

T_R = 4,45 min [columna: Daicel Chiralcel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano / etanol 80:20 + 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm]. Los Ejemplos A y B descritos a continuación son análogos estructurales similares a los compuestos de la presente invención que se caracterizan por un grupo metilo no sustituido con fluoro (es decir, no sustituido) en la posición 6 del anillo de 1,4-dihidropiridina.

15 En el documento WO 2008/071451-A1 se han descrito anteriormente compuestos que inhiben la cinasa c-Met. En el contexto de la presente invención, los compuestos especificados en los Ejemplos A y B se eligieron de la divulgación genérica del documento WO 2008/071451-A1 para la investigación comparativa de las relaciones estructura-actividad y estructura-permeabilidad (véase la sección biológica a continuación). La preparación de estos compuestos se llevó a cabo mediante una adaptación de los procedimientos descritos antes.

20 **Ejemplo comparativo A**

2-(4-Metoxifenil)-6-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



Una mezcla de 250 mg (1,56 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 328 mg (1,88 mmol) de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo y 128 mg (1,56 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo en 1-pentanol (1,55 ml) que contenía tamices moleculares de 4Å en polvo se calentó hasta 105 °C durante la noche. Después de enfriar, la

25

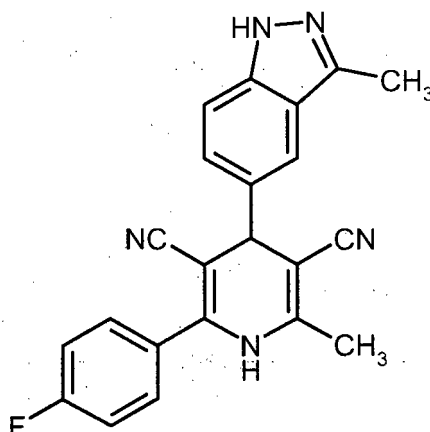
mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 180 mg (30 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,91$ min; EM (IEPpos): $m/z = 382$ (M+H)⁺

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,70$ (s ancho, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

Ejemplo comparativo B

2-(4-Fluorofenil)-6-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



10 Una mezcla de 200 mg (0,89 mmol) de (2E)-2-[(3-metil-1H-indazol-5-il)metilideno]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A), 159 mg (0,98 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo y 205 mg (2,66 mmol) de acetato de amonio en etanol/ácido acético (4:1 v/v, 1 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC-FI preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %) proporcionando 136 mg (41 % del teórico) del compuesto del epígrafe racémico.

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,04$ min; EM (IEPpos): $m/z = 370$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,70$ (s ancho, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 4,68 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

B. Evaluación de la actividad biológica

Se puede llevar a cabo la demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención por medio de ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos.

Ensayo de actividad de la tirosina-cinasa receptora c-Met (lectura de NADH):

Se usa proteína c-Met humana recombinante (Invitrogen, Carlsbad, California, Estados Unidos). Como sustrato para la reacción de la cinasa se usa el péptido KKKSPGEYVNIEFG (JPT, Alemania). Para el ensayo, se pipetea 1 μ l de una solución del compuesto de prueba en DMSO concentrada 51 veces en una placa de microvaloración blanca de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 25 μ l de una solución de c-Met (concentración final de 30 nM) y piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; concentración final de 8 mg/l) en tampón de ensayo [ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS) 50 mM a pH 7; MgCl₂ 10 mM; seroalbúmina bovina (BSA) al 0,01 %; Tritón X 100 al 0,01 %; DTT 2 mM] y se incuba la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, se da comienzo a la reacción de la cinasa mediante la adición de 25 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, concentración final de 30 μ M), sustrato (concentración final de 100 μ M), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, concentración final de 50 μ M) y ditiotreitól (DTT, concentración final de 2 mM) en tampón de ensayo y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 100 min a 32 °C.

Posteriormente, se evalúa la cantidad de sustrato fosforilado con la medida de la disminución de la fluorescencia del NADH. Por lo tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 465 nm después de la excitación a 340 nm en un lector de fluorescencia, por ejemplo, un Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza). Se normalizan los datos (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los demás componentes del ensayo sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se prueban los compuestos de prueba en la misma placa de microvaloración a 9 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 μ M a 1 nM (10 μ M, 3,1 μ M, 1,0 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M, 0,001 μ M; las series de dilución se preparan antes del ensayo al nivel de las soluciones madre

concentradas 51 veces por diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración y se calculan los valores de CI_{50} usando un programa informático desarrollado en la propia organización.

Algunos valores representativos de CI_{50} se listan en la Tabla 1 siguiente junto con los datos correspondientes para dos análogos estructurales que tienen un grupo metilo no sustituido en la posición 6 del anillo de 1,4-dihidropiridina (Ejemplos comparativos A y B, véase la sección experimental anterior; divulgada de forma genérica en el documento WO 2008/071451-A1):

Tabla 1

Ejemplo No.	CI_{50} [μ M]
4	0,023
6	0,021
8	0,018
10	0,013
13	0,028
20	0,031
A	0,025
B	0,015

Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea de la actividad de la tirosina-cinasa receptora c-Met (formato alternativo):

Se usa el dominio cinasa recombinante de c-Met humana marcado con His6 en el extremo *N*-terminal (aminoácidos 960-1390) expresado en células de insectos (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad Ni-NTA y cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex 200) consecutiva. De forma alternativa, se puede usar c-Met disponible comercialmente (Millipore). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usa copolímero de poli-Glu biotinilado, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLC, Cis Biointernational, Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se añaden mediante pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO dentro de una placa de microvaloración de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 2 μ l de una solución de c-Met en tampón de ensayo [Hepes 25 mM/NaOH, pH 7,5; $MgCl_2$ 5 mM; $MnCl_2$ 5 mM; ditiotritol 2 mM; Tween 20 al 0,1% (v/v) (Sigma); seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v)], y la mezcla se incuba durante 15 min a 22 °C proporcionando pre-unión del compuesto de prueba a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. Después, se da comienzo a la reacción de la cinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 μ M; la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 10 μ M) y sustrato (2,27 μ g/ml, la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 1,36 μ g/ml ~30 nM) en tampón de ensayo y se incuba la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 30 min a 22 °C. La concentración de c-Met en el ensayo se ajusta en función de la actividad del lote de enzima y se elige de forma apropiada para que el ensayo se encuentre en el intervalo lineal; las concentraciones de enzima típicas están en el intervalo de aproximadamente 0,03 nM (concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l). La reacción se detiene mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección de HTRF [estreptavidina-XLent 40 nM y quelato PT66-Eu 2,4 nM, un anticuerpo antifosfotirosina marcado con quelato de europio (Perkin-Elmer)] en una solución acuosa de EDTA [EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH, pH 7,5].

La mezcla resultante se incuba durante 1 hora a 22°C proporcionando la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al quelato PT66-Eu. Posteriormente, se evalúa la cantidad de sustrato fosforilado con la medida de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato PT66-Eu a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Lab-technologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizan los datos (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición; todos los demás componentes del ensayo sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se prueban los compuestos de prueba en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; las series de dilución se preparan antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces por diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración y

se calculan los valores de CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático desarrollado en la propia organización.

Ensayos de fosfo-c-Met:

- Se trata de un ensayo de tipo ELISA basado en células [Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, Estados Unidos] usando células tumorales MKN-45 (carcinoma gástrico, adquiridas de la ATCC) sin estimulación de factores de crecimiento. Se cultivan en placa las células en medio de crecimiento completo (10.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en el día uno. En el día dos, después de un tratamiento de dos horas con fármacos en medio sin suero, se lavan las células y después se lisan (60 μ l/pocillo usando tampón de lisis recomendado de MSD) y se congelan a -80 °C. También en el día dos, se bloquean los sitios de unión a anticuerpo inespecíficos en las placas de fosfo-Met de MSD con solución de bloqueo A de MSD durante la noche a 4 °C. En el día tres, se descongelan los lisados sobre hielo y se transfieren 25 μ l de lisado a la placa de fosfo-Met de MSD, durante 1 hora con agitación, después de lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05 % (TBST). Después de eliminar las proteínas no unidas, el anticuerpo anti-Met Sulfa-TAG de MSD se añade a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo (tras protocolo de MSD) a la placa durante 1 hora con agitación. Después, se lava la placa con tampón TBST tres veces antes de añadir tampón de lectura de MSD 1x. Después, se lee la placa en el instrumento de MSD Discovery Workstation. Se introducen los datos en bruto, incluidos los de los pocillos con 10 μ M de un compuesto de referencia (señal mínima) y los de los pocillos con DMSO sin tratamiento farmacológico (señal máxima) en el programa Analyze 5 para la determinación de los valores de CI_{50} .

Ensayo fosfo-c-Met celular:

- Las células de adenocarcinoma gástrico humano (MKN45, adquiridas de ATCC) sembradas en placas de microvaloración de 384-pocillos (9000 células/pocillo) se incubaron en 25 μ l de medios de crecimiento completos durante 24 h a 37 °C con CO_2 al 5%. En el día dos, después de un tratamiento de dos horas con fármacos en medio con disminución de suero que contiene FCS al 0,1 %, se lavan las células y se lisan. Se transfieren los lisados a placas bloqueadas con BSA con anticuerpo de captura de c-Met preunido [adquirido de Mesoscale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, Estados Unidos] durante 1 hora con agitación, después de lavar una vez con solución salina tamponada con Tris + Tween 20 al 0,05 % (TBST). Siguiendo el protocolo de MSD, el anticuerpo de detección de anti-fosfo-c-Met Sulfa-TAG se añade a una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpos a la placa durante 1 hora con agitación a ta. Después de lavar los pocillos con tampón Tris, se añade tampón de lectura 1x y se miden las placas en el Sector Imager 6000 (adquirido de Mesoscale). Se calculan los valores de CI_{50} a partir de curvas de respuesta a dosis usando el ajuste de Marquardt-Levenberg.

Ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro*:

- El ensayo de proliferación de células tumorales adherentes usado para probar los compuestos de la presente invención implica una lectura llamada Cell Titre-Glo desarrollada por Promega [B.A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth", *The Scientist* 2001, 15 (13), 26; S.P. Crouch *et al.*, "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88]. La generación de una señal luminiscente corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (que proliferan).

- Se cultivan en placa células H460 (de carcinoma pulmonar, adquiridas de la ATCC) en placas de 96 pocillos a 3000 células/pocillo en medio completo con suero bovino fetal al 10 % y se incuban 24 horas a 37 °C. Veinticuatro horas después de sembrar en placas, se añaden los compuestos de prueba abarcando un intervalo de concentraciones finales de 10 nM a 20 μ M en diluciones seriadas a una concentración final de DMSO del 0,2 %. Se incuban las células durante 72 horas a 37 °C en medio de cultivo completo después de la adición del compuesto de prueba. En el día 4, usando un kit de ensayo Cell Titre-Glo Luminescent® de Promega, se lisan las células y se les añaden 100 μ l de mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezclan y se incuban a temperatura ambiente durante 8 minutos. Se leen las muestras en un luminómetro para medir la cantidad de ATP presente en los lisados celulares de cada pocillo, que corresponde al número de células viables en ese pocillo. Se restan los valores leídos a las 24 horas de incubación como día 0. Para la determinación de los valores de CI_{50} , se puede usar un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que da lugar a una inhibición del 50 % de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se puede aplicar a diferentes líneas celulares de interés, incluidas, pero sin limitación, CAKI-1, MNK-45, GTL-16, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15 y HCT116.

Ensayo de permeabilidad de Caco-2:

- La permeación *in vitro* de un compuesto de prueba a través de una monocapa de células Caco-2 es un sistema de ensayo bien establecido para predecir la permeabilidad desde el tracto gastrointestinal [véase P. Artursson and J. Karlsson: Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells, *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885 (1991)]. La permeabilidad de los compuestos de la presente invención en las citadas células Caco-2 se determinó como se describe a continuación:

Se siembran células Caco-2 humanas (ACC N.º 169, DSMZ, German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Alemania) en placas de inserción de 24 pocillos y se dejan crecer durante 14-16 días. Para

los estudios de permeabilidad, los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y se diluyen a la concentración de prueba final de 2 μ M con tampón de transporte [Solución Salina Tamponada de Hank, Gibco/Invitrogen, suplementada adicionalmente con glucosa (concentración final 19,9 mM) y HEPES (concentración final 9,8 mM)]. Para la determinación de la permeabilidad apical a vasolateral (P_{appA-B}), la solución de compuesto de prueba se añade al lado apical de la monocapa celular y el tampón de transporte se añade al lado basolateral de la monocapa; para la determinación de la permeabilidad basolateral a apical (P_{appB-A}), el compuesto prueba se añade al lado basolateral de la monocapa celular y el tampón de transporte al lado apical de la monocapa. Se toman muestras del compartimento donante al comienzo del experimento confirmando el equilibrio de masas. Después de una incubación de 2 h a 37 °C, las muestras se toman de ambos compartimentos. Las muestras se analizan por CL-EM/EM, y se calculan los coeficientes de permeabilidad aparentes. La permeabilidad de Amarillo Lucifer se somete a ensayo para cada monocapa celular asegurando la integridad de la monocapa celular y la permeabilidad de Atenolol (marcador de baja permeabilidad) y Sulfasalazina (marcador para excreción activa) se determina para cada lote como control de calidad.

Los resultados representativos de este ensayos se listan en la Tabla 2 dada a continuación con datos correspondientes para dos análogos estructuralmente relacionados que tienen un grupo metilo no sustituido en la posición 6 del anillo de 1,4-dihidropiridina (Ejemplos comparativos Ay B, véase la sección experimental de Ejemplos anterior; divulgada de forma genérica en el documento WO 2008/071451):

Tabla 2

Ejemplo N.º	Permeabilidad de Caco-2 P_{appA-B} [nm/s]
6	150
8	170
13	158
A	99
B	62

C. Ejemplos relativos a composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución i.v. estéril:

Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto de la presente invención deseado usando agua estéril para inyectables y se ajusta el pH si es necesario. Para su administración, la solución se diluye a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión i.v. durante aproximadamente 60 minutos.

Polvo liofilizado para administración i.v.:

Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto de la presente invención deseado como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril para inyectables o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta de 0,2 a 0,4 mg/ml, y se administra como una inyección i.v. rápida o por infusión i.v. durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular:

Para inyección intramuscular se puede preparar la siguiente solución o suspensión:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio;

4 mg/ml de TWEEN 80; 9 mg/ml de cloruro de sodio; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

Cápsulas de cubierta dura:

Se preparan gran cantidad de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

Cápsulas de gelatina blanda:

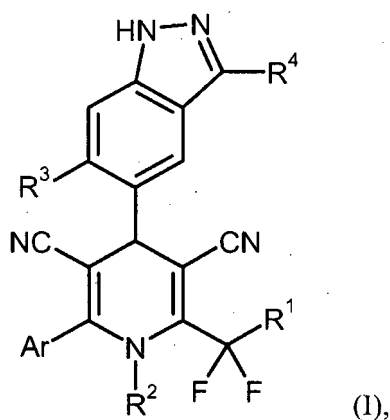
- 5 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicamentosa miscible en agua.

Comprimidos:

- 10 Se preparan gran cantidad de comprimidos por procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación es de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar su sabor agradable, mejorar su aspecto y estabilidad o retardar su absorción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 Ar es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino y mono-alquil (C₁-C₄)amino, en el que dichos sustituyentes alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos adicionalmente con hasta tres átomos de fluoro,

R¹ es hidrógeno o fluoro,

- 10 R² es hidrógeno o metilo,

R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Ar es fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo o isotiazolilo cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi,

- 20 R¹ es hidrógeno o fluoro,

R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo,

- 25 o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

Ar es fenilo, piridilo u oxazolilo cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi,

R¹ es hidrógeno o fluoro,

- 30 R² es hidrógeno,

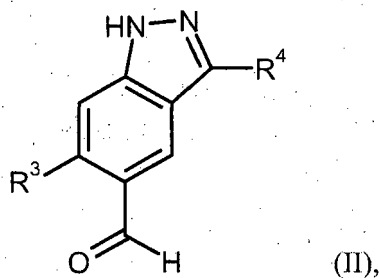
R³ es hidrógeno o fluoro,

y

R^4 es metilo,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

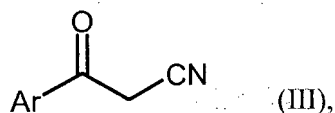
- 5 4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** un indazolil aldehído de fórmula (II)



en la que R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

se hace reaccionar bien

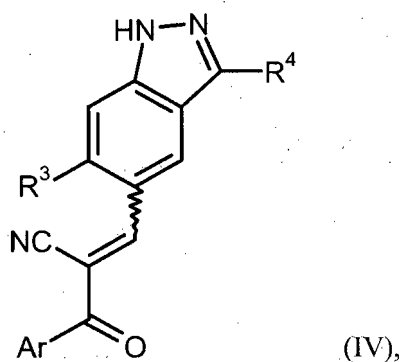
[A] con un cetonitrilo de fórmula (III)



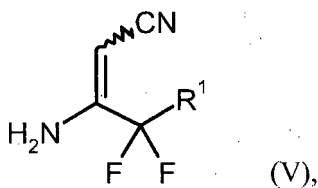
10

en la que Ar tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3,

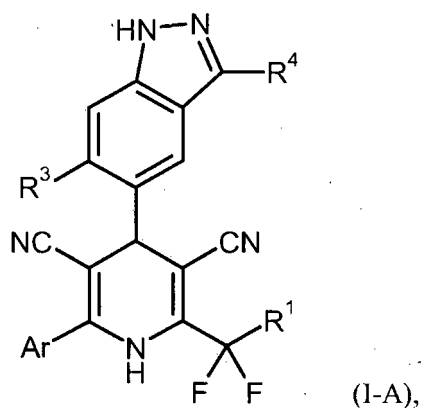
en presencia de un ácido, combinación de ácido/base y/o agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (IV)



- 15 en la que Ar, R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y el último se condensa a continuación con un enamionitrilo de fórmula (V)



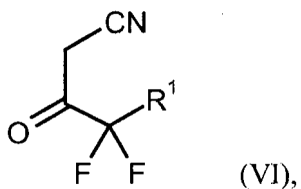
en la que R^1 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3, para proporcionar el compuesto de fórmula (I-A)



en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

o bien

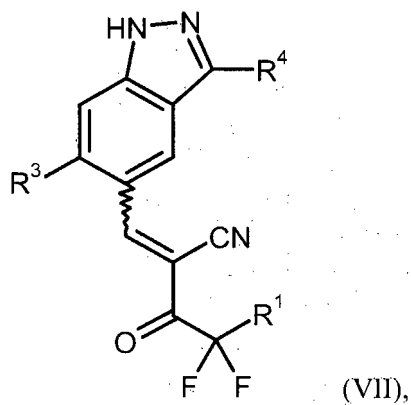
[B] con un cetonitrilo de fórmula (VI)



5

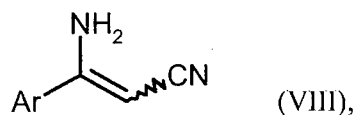
en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3,

opcionalmente en presencia de una base y/o agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VII)



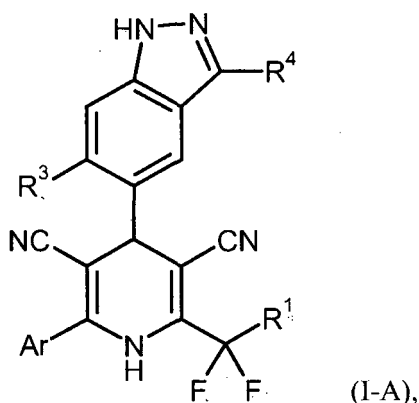
10

en la que R¹, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y el último se condensa a continuación con un enamionitrilo de fórmula (VIII)



en la que Ar tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3,

en presencia de un ácido para proporcionar también el compuesto de fórmula (I-A)

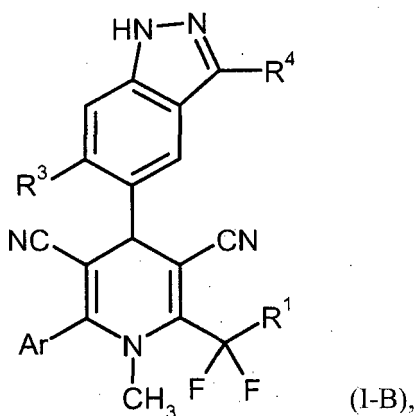


en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,
 opcionalmente seguido de N-metilación de dihidropiridina empleando un compuesto de fórmula (IX)



5 en la que

X representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato, tosilato o sulfato,
 en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-B)



en la que Ar, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

10 y opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, por (i) separación de los compuestos (I-A) y (I-B) en sus enantiómeros y/o diastereómeros respectivos, preferentemente usando procedimientos cromatográficos, y/o (ii) conversión de los compuestos (I-A) y (I-B) en sus hidratos o solvatos respectivos por tratamiento con los disolventes correspondientes.

o

15 5. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento o prevención de enfermedades.

6. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.

7. El uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno de proliferación celular es cáncer.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antitumoral.

11. La composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.