

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 293**

51 Int. Cl.:

C07D 409/04	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 491/04	(2006.01)	C07D 231/54	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2005 E 05742125 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1740579**

54 Título: **Inhibidores de quinasas de pirazol tricíclicos**

30 Prioridad:

24.03.2004 US 556005 P

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

17.11.2015

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (50.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US y
MAKOTO, AOYAMA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ARNOLD, LEE, D.;
DINGES, JÜRGEN;
DIXON, RICHARD, W.;
DJURIC, STEVAN, W.;
ERICSSON, ANNA, M.;
FISCHER, KIMBA;
GASIECKI, ALAN, F.;
GRACIAS, VIJAYA, J.;
HOLMS, JAMES, H.;
MAKOTO, AOYAMA;
MICHAELIDES, MICHAEL, R.;
MUCKEY, MELANIE, A.;
RAFFERTY, PAUL;
STEINMAN, DOUGLAS, H.;
WADA, CAROL, K.;
XIA, ZHIREN;
AKRITPOULOU-ZANZE, IRINI y
ZHANG, HENRY, Q.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

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).

ES 2 551 293 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinazinas de pirazol tricíclicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para inhibir las proteínas tirosina quinazinas, métodos para producir los compuestos, composiciones que contienen los compuestos, y los compuestos, para su uso en un método de tratamiento.

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas tirosina quinazinas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos de tirosina quinasa en proteínas celulares. Esta modificación post-traducciona de estas proteínas de sustrato, a menudo enzimas en sí mismas, actúan como un interruptor molecular que regula la proliferación, la activación o la diferenciación celular. Se ha observado la actividad de las PTK aberrante o excesiva en muchos estados patológicos incluyendo los trastornos proliferativos benignos y malignos así como las enfermedades que son el resultado de la inactivación inapropiada del sistema inmunitario (por ejemplo, trastornos autoinmunitarios), rechazo a trasplantes, y enfermedad de rechazo frente a hospedador.

20

Los receptores de PTK específicos de células endoteliales tales como KDR y Tie-2 median el proceso angiogénico, y, por lo tanto, están implicados en sostener la progresión de cánceres y otras enfermedades que implican la vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía del prematuro, y hemangiomas infantiles).

25

Las tirosina quinazinas no receptoras representan una colección de enzimas que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. Actualmente, se han identificado más de veinticuatro tirosina quinazinas no receptoras individuales, que comprenden once subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). Actualmente, la subfamilia de Src de tirosina quinazinas no receptoras está comprendida mediante el mayor número de PTK e incluye a Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia de enzimas Src se está ligada a la oncogénesis y las respuestas inmunitarias.

30

La identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiben específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular modulando la actividad de las tirosina quinazinas para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo celular anormal o inapropiado es, por lo tanto, deseable. En particular, la identificación de métodos y compuestos que inhiben específicamente la función de una tirosina quinasa que es esencial para los procesos angiogénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce a edema, ascitis, efusiones, exudados y extravasado macromolecular y deposición de matriz, así como se asocia a trastornos, podría ser beneficiosa.

40

Sumario de la invención

El documento WO 0027822 (A2) se refiere a determinados pirazoles de 3-arilo o 3-heteroarilo con 4,5 (3,4) anillos de fusión bicíclicos que son inhibidores de proteínas quinazinas.

45

El documento WO 0187846 (A2) se refiere probablemente a determinados pirazoles de 3-arilo o 3-heteroarilo con 4,5 (3,4) anillos de fusión bicíclicos que son inhibidores de proteínas quinazinas.

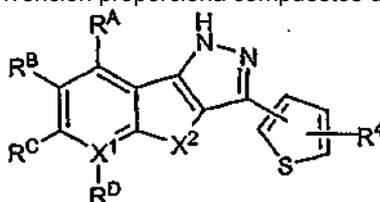
50

El documento WO 03070236 (A2) se refiere probablemente a derivados de pirazol tricíclicos activos como inhibidores de quinazinas y, más en particular, se refiere a pirazoles tricíclicos y derivados de análogos de heterociclos tricíclicos, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de enfermedades ligadas a proteínas quinazinas desreguladas.

55

El documento WO 0059901 (A1) se refiere a determinados pirazoles de 3-arilo o 3-heteroarilo con 4,5 (3,4) anillos de fusión bicíclicos que son inhibidores de proteínas quinazinas.

En su realización principal, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I),

o una sal terapéuticamente de los mismos, en la que

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , $C=O$ y O;

R^A , R^B , y R^C se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxi, halógeno, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocoxi, R^aR^bN -, (R^aR^bN) alcoxi, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilo y (NR^aR^bN) carbonilalcoxi, y (R^aR^bN) carbonilalquilo;

R^D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxi, halógeno, heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclocoxi, R^aR^bN -, (R^aR^bN) alcoxi, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilo y (NR^aR^bN) carbonilalcoxi, y (R^aR^bN) carbonilalquilo;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y (Z^1Z^2N) alquilo;

Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, formilo, y alquilcarbonilo;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, $C\equiv CR^5$, $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$, $(CH_2)_nNR^6C(NCN)NR^7R^8$, $(CH_2)_nOC(O)NR^7R^8$, $CH=NNR^6C(O)NR^7R^8$, $CH=NOR^8$, y $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$; n es 1, 2, 3, 4, o 5;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalcoxialquilo, alquilo, arilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalrilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclocarboniloxialquilo, heterociclocoxialquilo, (NR^aR^b) carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d) alquilo, $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$, $(CH_2)_nNR^6C(NCN)NR^7R^8$, $(CH_2)_nOC(O)NR^7R^8$, y $CH=NNR^6C(O)NR^7R^8$;

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo, y heteroarilcarbonilo;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, arilo, arilalcoxialquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalcoxialcoxialquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalcoxialquilo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclocarboniloxialquilo, heterociclocoxialquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilalcoxialquilo y (R^aR^bN) carbonilalquilo; o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en piperazina, piperidina y morfolina,

con la condición de que el término arilo como se emplea en el presente documento signifique un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado bicíclico o tricíclico en el que uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, y el resto del anillo o anillos del sistema condensado, si los hubiera, son (a) grupos cicloalquilo, y donde el grupo fenilo o el sistema de anillo condensado bicíclico o tricíclico pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxo, nitro, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo;

con la condición adicional de que los grupos heteroarilo como se emplean en el presente documento estén sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxo, nitro, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo;

y con la condición adicional de que los heterociclos como se emplean en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, etilendioxo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxo, nitro, oxo, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo;

y con la condición adicional de que los grupos cicloalquilo como se emplean en el presente documento estén opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxo, nitro, oxo, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo.

Descripción detallada de la invención

Típicamente, uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo, y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor. Los ejemplos de sustituyentes para R^B y R^C incluyen, pero sin limitación, 4- acetilpiperazin-1-ilmetilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilmetilo, 4-formilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-ilo)etilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetilo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, y 1H-imidazol-1-ilmetilo. R^A es hidrógeno y R^D , cuando está presente, es típicamente hidrógeno o flúor. X^1 es típicamente C y X^2 es típicamente CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es heteroarilo y R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , y X^2 son como se definen en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es heteroarilo donde el heteroarilo es piridinilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es independientemente hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es heteroarilo donde el heteroarilo es piridinilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es heteroarilo donde el heteroarilo es piridinilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$ y n, R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo o cicloalquilo; R^7 es hidrógeno; R^8 es alquilo, cicloalquilo o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo o cicloalquilo; R^7 es hidrógeno; R^8 es alquilo, cicloalquilo o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilo, o cicloalquilo; R^7 es hidrógeno; R^8 es alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$; y n, R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^6 , y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$; n es 1; R^6 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde $(CH_2)_nNR^6C(NCN)NR^7R^8$; y n, R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $CH=NOR^8$; R^8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$; y R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^7 y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$; R^7 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo, y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; y R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$; R^7 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo, o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$; R^7 es hidrógeno o alquilo; R^8 es alquilo, cicloalquilo o arilo, donde el arilo es un fenilo opcionalmente sustituido; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde $C\equiv CR^5$; y R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 y R^5 son como se definen en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo y haloalcoxialcoxialquilo.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo y haloalcoxialcoxialquilo; R^B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilalquilo y heterocicloalquilo; y R^A , R^C , R^D , R^2 , y R^3 son hidrógeno.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcocarbonilalcoxialquilo, arilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroarilo, heteroarilalcoxialquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterocicloalcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, (NR^aR^b) carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d) alquilo, $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$, $(CH_2)_nNR^6C(NCN)NR^7R^8$, $(CH_2)_nOC(O)NR^7R^8$, y $CH=NNR^6C(O)NR^7R^8$; y n, R^a , R^b , R^c , R^d , R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, ariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxialcoxialquilo; y R^A , R^B , R^C , R^D , X^1 , X^2 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en la fórmula (I).

45 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, ariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxialcoxialquilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo, y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

50 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, ariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxialcoxialquilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

55 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, ariloxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalcoxialquilo o haloalcoxialcoxialquilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialcoxialquilo donde el alcoxialcoxialquilo es (2-metoxietoxi)metilo, (2-etoxietoxi)metilo, (2-isopropoxietoxi)metilo, (2-isobutoxietoxi)metilo o (2-metoxi-1-metiletotoxi)metilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

65

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es (NR^cR^d) alquilo; R^c es hidrógeno; R^d es arilsulfonilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es (NR^cR^d) alquilo; R^c es hidrógeno; R^d es arilsulfonilo; uno de R^B y R^C es heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo o heterocicloalquilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es (NR^cR^d) alquilo; R^c es hidrógeno; R^d es arilsulfonilo; uno de R^B y R^C es 4-acetilpiperazin-1-ilmetilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilmetilo, 4-formilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-ilo)etilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetilo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, 15 morfolin-4-ilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-il metilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo o 1H-imidazol-1-ilmetilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es (NR^cR^d) alquilo; R^c es hidrógeno; R^d es arilsulfonilo; uno de R^B y R^C es 4-acetilpiperazin-1-ilmetilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilmetilo, 4-formilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-ilo)etilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetilo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 25 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-il metilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo o 1H-imidazol-1-ilmetilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es (NR^cR^d) alquilo; R^c es hidrógeno; R^d es arilsulfonilo; uno de R^B y R^C es 4-acetilpiperazin-1-ilmetilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo, 4-ciclopropilpiperazin-1-ilmetilo, 4-formilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilo, 4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-ilo)etilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilmetilo, 5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo, morfolin-4-ilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 35 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-il metilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo o 1H-imidazol-1-ilmetilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es haloalcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

45 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es haloalcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

50 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es haloalcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

55 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es CH_2 .

60 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D está ausente; X^1 es N; y X^2 es CH_2 .

65 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es $C\equiv CR^5$; R^5 es alcoxialquilo; uno de R^B y R^C es 4-ciclopropilpiperazin-1-ilo y el otro de R^B y R^C es hidrógeno o flúor; R^A es hidrógeno; R^D es hidrógeno o flúor; X^1 es C; y X^2 es O.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C y N; X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 y O; R^A es hidrógeno; R^B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclooxi, R^aR^bN -, (R^aR^bN) alcoxi, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilo, (NR^aR^bN) carbonilalcoxi, y (R^aR^bN) carbonilalquilo; R^C se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxi, y

halógeno; R^D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y (Z¹Z²N)alquilo; Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, formilo, y alquilcarbonilo; R⁴ es C≡CR⁵; R⁵ se selecciona entre el grupo que
 5 consiste en alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heteroarilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, (NR^aR^b)carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d)alquilo; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo y heteroarilcarbonilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C y N; X² se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂ y O; R^A es hidrógeno; R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxi y halógeno; R^C se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, R^aR^bN-, (R^aR^bN)alcoxi, (R^aR^bN)alquilo, (R^aR^bN)carbonilo, (NR^aR^bN)carbonilalcoxi, y (R^aR^bN)carbonilalquilo; R^D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y (Z¹Z²N)alquilo; Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre el grupo que
 10 consiste en hidrógeno, alquilo, formilo y alquilcarbonilo; R⁴ es C≡CR⁵; R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heteroarilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, (NR^aR^b)carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d)alquilo; R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo y heteroarilcarbonilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un transportador terapéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para inhibir la proteína quinasa en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tratamiento de afecciones mediadas por proteínas quinasas, tales como las enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, de mama, de estómago, de vejiga, de colon, pancreático, de ovario, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma, y hemangioma infantil, trastornos del sistema inmunitario, incluyendo las enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis y rechazo de trasplante de órganos, tal como el rechazo de riñón y la enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades que implican la vascularización inapropiada, tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos, trastornos que implican edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones y exudados, tales como edema macular, edema cerebral, lesión de pulmón aguda y síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA) e hipertensión pulmonar, tal como la de los pacientes con enfermedad tromboembólica, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento para inhibir la proteína quinasa en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa, tales como las enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, de mama, de estómago, de vejiga, de colon, pancreático, de ovario, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma y hemangioma infantil, trastornos del sistema inmunitario, incluyendo las enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, y rechazo de trasplante de órganos, tal como el rechazo de riñón y la enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades que implican la vascularización inapropiada, tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad y hemangiomas infantiles en seres humanos, trastornos que implican edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones, y exudados, tales como edema macular, edema cerebral, lesión de pulmón aguda y síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA) e hipertensión pulmonar, tal como la de los pacientes con enfermedad tromboembólica, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tratamiento de cáncer, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable. En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula

(I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tratamiento de cáncer, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

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

15 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

20 El término "alcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi, incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

25 El término "alcoxialcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxialcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

30 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

35 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

40 El término "alcoxicarbonilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 3-(metoxicarbonilo)propoxi, 4-(etoxicarbonilo)butoxi y 2-(*terc*-butoxicarbonilo)etoxi.

45 El término "alcoxicarbonilalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxicarbonilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(3-(metoxicarbonilo)propoxi)etilo, 2-(4-(etoxicarbonilo)butoxi)etilo y 2-(2-(*terc*-butoxicarbonilo)etoxi)etilo.

50 El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-*terc*-butoxicarboniletilo.

55 El término "alcoxisulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero sin limitación, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

60 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

65 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

- 5 El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo y 3-oxopentilo.
- 10 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y *tert*-butilcarboniloxi.
- 15 El término "alquileo" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.
- 20 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 25 El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, *tert*-butiltio y hexiltio.
- 30 El término "alquiltioalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquiltio, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.
- 35 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.
- 40 El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado bicíclico o tricíclico en el que uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo. Se entienden sistemas de anillo condensado bicíclico como un grupo fenilo condensado con un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, u otro grupo fenilo. Se entiende anillo condensado tricíclico como un sistema de anillo condensado bicíclico condensado con un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.
- 45 Los grupos arilo de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$ - y $(\text{R}^a\text{R}^b\text{N})\text{carbonilo}$.
- 50 El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi y 5-fenilpentiloxi.
- 55 El término "arilalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-feniletotimetilo, 3-naft-2-ilpropoximetilo y 5-fenilpentiloximetilo.
- 60 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.
- 65 El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.
- El término "ariloxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo ariloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, pero sin limitación, fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropilo y 3-bromofenoximetilo.

El término "arilsulfínilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfínilo. Los ejemplos representativos de arilsulfínilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfínilo y 2-naftilsulfínilo.

5 El término "arilsulfínalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilsulfínilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de arilsulfínalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(fenilsulfínilo)etilo y 2-(2-naftilsulfínilo)etilo.

10 El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

15 El término "arilsulfonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilsulfonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de arilsulfonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(fenilsulfonilo)etilo y 2-(2-naftilsulfonilo)etilo.

20 El término "ariltio", como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de ariltio incluyen, pero sin limitación, feniltio y 2-naftiltio.

25 El término "ariltioalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo ariltio, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariltioalquilo incluyen, pero sin limitación, feniltioetilo, 2-naft-2-iltioetilo, y 5-fenilhexiltioetilo.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CO_2H$.

30 El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo carboxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero sin limitación, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

35 El término "ciano", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CN$.

40 El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo ciano, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero sin limitación, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

45 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50 Los grupos cicloalquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxo, nitro, oxo, R^aR^bN- y (R^aR^bN) carbonilo.

55 El término "cicloalquilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento.

El término "cicloalquilalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

60 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

65 El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquioxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "etilendioxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-O(CH_2)_2O-$ donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos a través del resto molecular precursor a través de un átomo de carbono que forma un anillo de 5 miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos a través del resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo haloalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxialcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-(clorometoxi)etoxi, 2-(2-fluoroetoxi)etoxi, 2-(trifluorometoxi)etoxi y 2-(pentafluoroetoxi)etoxi.

El término "haloalcoxialcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo haloalcoxialcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxialcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, (2-(clorometoxi)etoxi)metilo, (2-(2-fluoroetoxi)etoxi)metilo, (2-(trifluorometoxi)etoxi)metilo, (2-(pentafluoroetoxi)etoxi)metilo, (2-(difluorometoxi)etoxi)metilo, 2-(2-(clorometoxi)etoxi)etilo, 2-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)etilo, 2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)etilo, 2-(2-(difluorometoxi)etoxi)etilo y 2-(2-(pentafluoroetoxi)etoxi)etilo.

El término "haloalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo haloalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, (2-(clorometoxi)etoxi)metilo, (2-(2-fluoroetoxi)etoxi)metilo, (2-(trifluorometoxi)etoxi)metilo y (2-(pentafluoroetoxi)etoxi)metilo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un anillo monocíclico aromático o un anillo bicíclico aromático. Los anillos monocíclicos aromáticos son anillos de cinco o seis miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. Los anillos monocíclicos aromáticos de cinco miembros tienen dos dobles enlaces y los anillos monocíclicos aromáticos de seis miembros tienen tres dobles enlaces. Los anillos bicíclicos aromáticos consisten en un anillo monocíclico aromático condensado con un grupo fenilo o condensado con un anillo monocíclico aromático adicional. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente en el N-óxido o protegerse opcionalmente con un grupo protector de nitrógeno conocido para los expertos en la materia. Los anillos de heteroarilo están conectados al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tieno[2,3-b]tiofeno, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo.

El término "heteroarilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento.

El término "heteroarilalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

5 El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, fur-3-ilmetilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 1H-imidazol-4-ilmetilo, 1-(piridin-4-ilo)etilo, piridin-3-ilmetilo, 6-cloropiridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (6-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)metilo, (6-(ciano)piridin-3-ilo)metilo, (2-(ciano)piridin-4-ilo)metilo, (5-(ciano)piridin-2-ilo)metilo, (2-(cloro)piridin-4-ilo)metilo, pirimidin-5-ilmetilo, 2-(pirimidin-2-ilo)propilo, tien-2-ilmetilo, tien-3-ilmetilo, [1.2.3]triazolilmetilo y [1.2.4]triazolilmetilo.

15 El término "heteroarilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, fur-3-ilcarbonilo, 1H-imidazol-2-ilcarbonilo, 1H-imidazol-4-ilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo, 6-cloropiridin-3-ilcarbonilo, piridin-4-ilcarbonilo, (6-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)carbonilo, (6-(ciano)piridin-3-ilo)carbonilo, (2-(ciano)piridin-4-ilo)carbonilo, (5-(ciano)piridin-2-ilo)carbonilo, (2-(cloro)piridin-4-ilo)carbonilo, pirimidin-5-ilcarbonilo, pirimidin-2-ilcarbonilo, tien-2-ilcarbonilo y tien-3-ilcarbonilo.

20 El término "heteroariloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero sin limitación, fur-3-iloxi, 1H-imidazol-2-iloxi, 1H-imidazol-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, (6-(trifluorometilo)piridin-3-ilo)oxi, (6-(ciano)piridin-3-ilo)oxi, (2-(ciano)piridin-4-ilo)oxi, (5-(ciano)piridin-2-ilo)oxi, (2-(cloro)piridin-4-ilo)oxi, pirimidin-5-iloxi, pirimidin-2-iloxi, tien-2-iloxi y tien-3-iloxi.

25 El término "heteroariloxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroariloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroariloxialquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.

30 El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, significa un anillo cíclico, no aromático, saturado o parcialmente insaturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, donde al menos un átomo se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. El término "heterociclo" también incluye sistemas bicíclico donde un anillo de heterociclo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno, un grupo cicloalquilo o un heterociclo adicional. Los sistemas bicíclico también incluyen un anillo heterocíclico en el que dos átomos no adyacentes (donde los átomos no adyacentes son ambos átomos de carbono o son un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno o son ambos átomos de nitrógeno) están engarzados mediante un alquileo de entre uno y ocho átomos de carbono. Los heterociclos de la presente invención están unidos al grupo molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, diazepino, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, ditanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona) y tiopiranilo.

35 Los heterociclos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, oxo, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo.

40 El término "heterocicloalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-piridin-3-iletixi, 3-quinolin-3-ilpropoxi y 5-piridin-4-ilpentiloxi.

45 El término "heterocicloalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterocicloalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(2-piridin-3-iletixi)etilo, 2-(3-quinolin-3-ilpropoxi)etilo y 2-(5-piridin-4-ilpentiloxi)etilo.

50 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilmetilo y

2-pirimidin-2-ilpropilo.

5 El término "heterociclocarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilcarbonilo y quinolin-3-ilcarbonilo.

10 El término "heterociclocarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa a heterociclocarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilcarbonilmetilo y quinolin-3-ilcarbonilmetilo.

15 El término "heterociclocarboniloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclocarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heterociclocarboniloxi incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilcarboniloxi y quinolin-3-ilcarboniloxi.

20 El término "heterociclocarboniloxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclocarboniloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarboniloxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(piridin-3-ilcarboniloxi)etilo y 2-(quinolin-3-ilcarboniloxi)etilo.

25 El término "heterociclocarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclocarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(piridin-3-ilcarbonilo)etilo y 2-(quinolin-3-ilcarbonilo)etilo.

30 El término "heterocicloxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heterocicloxi incluyen, pero sin limitación, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

35 El término "heterocicloxi alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo heterocicloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloxi alquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-iloximetilo y 2-quinolin-3-iloxietilo.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

40 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, está unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxihexilo.

45 El término "mercapto", como se usa en el presente documento, significa un grupo -SH.

El término "metilendioxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OCH₂O- donde los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos a través del resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes.

50 La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, significa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino frente a reacciones indeseadas durante los procedimientos sintéticos. Son grupos protectores de nitrógeno preferidos, acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), *tert*-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (trilito).

55 El término "nitro", como se usa en el presente documento, significa un grupo -NO₂.

60 El término "R^aR^bN-", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R^a y R^b, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo o formilo. Los ejemplos representativos de R^aR^bN- incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

65 El término "(R^aR^bN)alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo R^aR^bN-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)alcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-aminoetoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 3-(dimetilamino)propoxi y 2-(etilmetilamino)etoxi.

El término "(R^aR^bN)alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo R^aR^bN-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)alquilo incluyen, pero sin limitación, 2-aminoetilo, 2-(dimetilamino)etilo, 3-(dimetilamino)propilo y 2-(etilmetilamino)etilo.

El término "(RaR^bN)carbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo R^aR^bN-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(R^aR^bN)carbonilalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo (R^aR^bN)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)carbonilalcoxi incluyen, pero sin limitación, 2-(aminocarbonilo)etoxi, 2-(metilaminocarbonilo)etoxi, 2-(dimetilaminocarbonilo)etoxi y 2-(etilmetilaminocarbonilo)etoxi.

El término "(R^aR^bN)carbonilalcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo (R^aR^bN)carbonilalcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)carbonilalcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(2-(aminocarbonilo)etoxi)etoxi, 2-2-(metilaminocarbonilo)etoxi)etilo, 2-2-(dimetilaminocarbonilo)etoxi)etilo y 2-(2-(etilmetilaminocarbonilo)etoxi)etilo.

El término "(R^aR^bN)carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo (R^aR^bN)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^aR^bN)carbonilalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-(aminocarbonilo)etilo, 2-(metilaminocarbonilo)etilo, 2-(dimetilaminocarbonilo)etilo y 2-(etilmetilaminocarbonilo)etilo.

El término "R^cR^dN-", como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo y heteroarilcarbonilo. Los ejemplos representativos de R^cR^dN- incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilamino, fenilsulfonilamino y fur-2-ilcarbonilamino.

El término "(R^cR^dN)alquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo R^cR^dN-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (R^cR^dN)alquilo incluyen, pero sin limitación, (metilsulfonilamino)metilo, fenilsulfonilaminometilo y fur-2-ilcarbonilaminometilo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un resto =O.

El término "sulfínilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -S(O)-.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -SO₂-.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica excesivas; que son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para sus usos pretendidos. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un grupo R^aR^bN- o un R^cR^dN- con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato, y undecanoato. También, los grupos R^aR^bN- o R^cR^dN- en los compuestos de la presente invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Los presentes compuestos también pueden existir como profármacos terapéuticamente aceptables. La expresión "profármaco terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos profármacos o zwitteriones que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebida, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto. El término "profármaco" se refiere a

compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en compuestos parentales de fórmula (I) por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre.

5 Mientras que sea posible que, para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puedan administrarse como el agente químico sin procesar, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención además proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales terapéuticamente aceptables del mismo son tal como se describe anteriormente. El(los) transportador(es), diluyente(s) o excipiente(s) tienen que ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para su destinatario. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, con uno o más transportadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, género, el peso, y la afección del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad determinada de un principio activo por dosis. Las formulaciones de dosis unitarias preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se han citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de las mismas, de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el(los) transportador(es) o excipiente(s).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas o como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o como emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

30 Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo del fármaco puede combinarse con un transportador oral no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un transportador farmacéutico igualmente triturado como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, disgregantes y colorantes.

35 Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo, tal como se describe anteriormente, y rellenando envolturas de gelatina preformadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes del procedimiento de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

40 Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aplastando, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo en comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto, triturado adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelificante o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mediante humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de una membrana. Como una alternativa al granulado, la mezcla de polvo puede hacerse pasar mediante la máquina de comprimidos y el resultado son pastillas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se adhieran a los troqueles de formación de comprimidos mediante medio de adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los

- 5 compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un transportador inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulado o aplastamiento. Puede proporcionarse un recubrimiento claro u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de esmalte de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.
- 10 Pueden prepararse fluidos orales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de tal modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno y sorbitol, conservantes, añadirse aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- 15 Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o sumergiendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.
- 20 Los compuestos de fórmula (I), y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en formas de administración en liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 25 Los compuestos de fórmula (I), y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, plihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtimidafenol o polietileno oxidopolilisina sustituido con restos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos reticulados o hidrogeles.
- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos pensados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- 40 Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse bien con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares, donde el principio activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un disolvente acuoso.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.
- 60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el transportador es un sólido incluyen un curso en polvo que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra del modo en el que se toma la aspiración, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el transportador es un líquido, para su administración como pulverizador nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.
- 65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse mediante medio de varios tipos de aerosoles a presión de dosis medida, nebulizadores o insufidores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado de desecación por congelación (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente anteriormente mencionados, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden contener agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y que estarán finalmente a la discreción del médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor (mamífero) por día y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la presente invención y las sales terapéuticamente aceptables del mismo, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones anteriormente mencionadas. En particular, en la terapia anti-cancerígena, está prevista la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpos así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención por lo tanto comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para su uso, y al menos otro método de tratamiento del cáncer. Preferentemente, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferentemente un agente anti-neoplásico. El/los compuesto(s) de fórmula (I) y el otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) administrarse juntos o por separado y cuando se administran por separado esto puede darse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. La(s) cantidad(es) del/los compuesto(s) de fórmula (I) y el otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración relativos se seleccionarán para alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.

Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos una terapia de cualquier tratamiento de cáncer adicional pueden emplearse en combinación concomitantemente o secuencialmente en combinación terapéuticamente apropiada con tales otras terapias anti-cancerígenas. En una realización, la otra terapia anti-cancerígena es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, con otros agentes anti-neoplásicos puede combinarse de acuerdo con la invención mediante administración concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una incluyendo uno de los compuestos. Como alternativa la combinación puede administrarse por separado de un modo secuencial donde se administra un agente anti-neoplásico primero y el otro segundo o viceversa. Tal administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente.

Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos anti-neoplásicos de un modo específico de ciclo celular, es decir, son específicos de fase y actúan en una fase específica del ciclo celular o se unen al ADN y actúan de un modo no específico de ciclo celular, es decir, no son específicos del ciclo celular y funcionan mediante otros mecanismos.

Los agentes anti-neoplásicos útiles en combinación con los compuestos y las sales de fórmula (I) incluyen los siguientes:

(1) agentes antineoplásicos específicos de ciclo celular incluyendo, pero sin limitación, diterpenoides tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina; epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido; fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y fluorodesoxiuridina; antimetabolitos tales como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina, y tioguanina; y camptotecinas tales como 9-amino camptotecina, irinotecán, topotecán, CPT-11, y las diversas formas ópticas de 7-(-4- metilpiperazino-metilen)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina;

(2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos incluyendo, pero sin limitación, agentes alquilantes tales como melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfán, carmustina, lomustina y dacarbacina; antibióticos anti-tumorales tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; y

(3) otros agentes quimioterapéuticos incluyendo, pero sin limitación, antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; progesteronas tales como acetato de megestrol; inhibidores de

aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona; agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolide, inhibidores de testosterona 5 α - dihidroreductasa tales como finasterida; inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat; antiprogéstógenos; inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno; inhibidores de la función de factores de crecimiento tales como inhibidores de las funciones del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR y TIE-2 (distintos a los inhibidores de VEGFR y TIE-2 descritos en la presente invención)); y otros inhibidores de tirosina quinasa tales como los inhibidores de CDK2 y CDK4.

Determinación de la Actividad Biológica

La potencia *in vitro* de los compuestos de la presente invención en la inhibición de proteínas quinasas se determinó mediante los procedimientos que se detallan más adelante.

La potencia de los compuestos puede determinarse mediante la cantidad de inhibición de la fosforilación de un sustrato exógeno, tal como un péptido sintético, con respecto al control (Z. Songyang *et al.*, Nature. 373:536-539).

Producción de Tirosina Quinasa KDR Usando un Sistema de Baculovirus:

La secuencia codificante del dominio intracelular de KDR (aa 789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislado a partir de células HUVEC. También se introdujo una secuencia de poli-His6 en el extremo N-terminal de esta proteína. Se clonó este fragmento en un vector de transfección pVL1393 en los sitios de Xba 1 y de Not 1. El baculovirus (BV) resultante se generó a través de co-transfección usando el reactivo de Transfección BaculoGold (PharMingen). La placa de BV recombinante se purificó y se verificó a través de análisis mediante Western. Para la producción de proteínas, las células SF-9 crecieron en medio SF-900-II a 2 x 10⁶/ml, y se infectaron a 0,5 unidades formadora de placas por célula (MOI). Se recogieron las células a 48 horas post-infección.

Purificación de KDR

Las células SF-9 que expresaban (His)₆KDR(aa 789-1354) se lisaron añadiendo 50 ml de tampón de lisis con Triton X-100 (Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1 %, PMSF 1 mM, 10 μ g/ml de aprotinina, 1 μ g/ml de leupeptina) al sedimento celular de 1 l de cultivo celular. El lisado se centrifugó a 19.000 RPM en un rotor Sorval SS-34 durante 30 min a 4 °C. Se aplicó el lisado celular a una columna quelante de NiCl₂ de sefarosa de 5 ml, equilibrada con HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 0,3 mM. Se eluyó la KDR usando el mismo tampón que contenía imidazol 0,25 M. Las fracciones de la columna se analizaron usando SDS-PAGE y un ensayo ELISA (más adelante) que mide la actividad quinasa. La KDR purificada se intercambió en HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 25 mM, tampón DTT 5 mM y se almacenaron -80 °C.

Producción y Purificación de Quinasa Tie-2 Humana

La secuencia codificante del dominio intracelular de KDR (aa 789-1354) se generó a través de PCR usando ADNc aislado a partir de placenta humana. Se introdujo una secuencia de poli-His₆ en el extremo N-terminal y esta construcción se clonó en el vector de transfección pVL 1939 en los sitios de Xba 1 y Not 1. El BV resultante se generó a través de co-transfección usando el reactivo de Transfección BaculoGold (PharMingen). La placa de BV recombinante se purificó y se verificó a través de análisis de Western. Para la producción de proteínas, las células SF-9 de insecto crecieron en medio SF-900-II a 2 x 10⁶/ml, y se infectaron a una MOI de 0,5. La purificación de la quinasa marcada con His usada en la exploración fue análoga a la descrita para KDR.

Producción y Purificación de Tirosina Quinasa Flt-1 Humana

Se usó el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (PharMingen, Los Ángeles, CA). Se colocó una secuencia de nucleótidos que codifica una poli-His₆ en 5' con respecto a la región de polinucleótidos que codifican el dominio intracelular de la quinasa completo de la Flt- 1 (aminoácidos 786-1338). La secuencia de nucleótidos que codifica el dominio quinasa se generó a través de PCR usando bibliotecas de ADNc aisladas de células HUVEC. Los restos de histidina permitieron la purificación mediante afinidad de la proteína como un modo análogo al de KDR y ZAP70. Las células SF-9 de insecto se infectaron a una multiplicidad de 0,5 y se incubaron durante 48 horas post-infección.

Fuente de Tirosina Quinasa de EGFR

El EGFR se adquirió a partir de Sigma (500 unidades/50 μ l) y el ligando de EGF se adquirió a partir de Oncogene Research Products/Calbiochem.

Fuente de Proteína Quinasa

5 Lck, Fyn, Src, Blk, Csk y Lyn, y las formas truncadas de las mismas pueden obtenerse comercialmente (por ejemplo, a partir de Upstate Biotechnology Inc. y Santa Cruz Biotechnology Inc.) o purificarse de fuentes naturales o recombinantes conocidas usando métodos convencionales.

Ensayo de Quinasas *in vitro* de Fluorescencia Homogénea resuelta con el tiempo (HTRF)

10 (Mathis, G., HTRF(R) Technology. J Biomol Screen, 1999. 4(6): pág. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pemell, John S. Major y Gérard Mathis, Drug Discovery Today, 1998, 3, 333-342.):

15 Por ejemplo, la enzima purificada se mezcló con sustrato N-biotinilado 4 μ M (por ejemplo, poli(Glu₄Tyr)) y diversas concentraciones de inhibidor en tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA al 0,1 % y DTT 1 mM, 40 μ l de volumen final). La reacción quinasa se inició mediante adición de ATP (concentración final 1 mM) en una placa negra de 96 pocillos (Packard). Después de 30-60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se extinguió la reacción mediante la adición de una solución de EDTA tamponado (concentraciones finales aproximadas: EDTA 30 mM, BSA al 0,1 %, Triton X-100 al 0,1 % y KF 0,24 M) y se añadió una solución de agentes de revelado (para obtener 0,084 ng/pocillo de estreptavidina-XL-665 (Cis-Bio) y 6,5 ng/pocillo de AcMo antifosfotirosina PT66-K criptato de europio) a la mezcla de reacción. Se permitió que la reacción extinta permaneciera en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas y después se leyó en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (Discovery, Packard) a 620 nm y 665 nm simultáneamente. Se usó un láser de nitrógeno de 337 nm para la excitación. La relación entre la señal de 620 nm y la de 665 nm se usó para determinar las CI₅₀ para los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención inhibieron KDR a unas CI₅₀ entre de aproximadamente 50.000 nM a aproximadamente 1 nM. Los compuestos de la presente invención inhibieron KDR a unas CI₅₀ entre aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 nM.

25 En la Tabla 1, más adelante, se incluyen detalles más específicos para las diversas encimas.

Tabla 1

Enzima	Construcción	PM (kD)	Enz. Conc. de Reacción, (ng/pocillo)	Tampón de ensayo	Sustrato	Conc. de Sustrato Peptídico (µM)	Conc. de ATP (mM)	Conc. de DMSO. (%)	Tiempo de Reacción (min)	ENSAYOS HTRF
Lck (Truncada)	62-509	52	2,1	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
Src(UBI)	NA	60	0,15 U/pocillo,	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
Lyn	Marca Flis6	52	0,5	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
Fyn (Dominio Catalítico)	Marca His6 (257-534)	34	0,15	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
Csk	Marca Flis6	50	0,33	MOPSO	bio-PGT	4	1	5	10	
Lck (Dominio Catalítico)	Marca Flis6	35	1	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
Blk (Dominio Catalítico)	Marca Flis6	60	0,15	MOPSO	péptido bio-LCK	4	1	5	60	
KDR	His6-KDR 789-1354	63	7	HEPES	péptido bio-FGFR	4	1	5	60	
Tie2	Marca Flis6	40	12,6	HEPES	bio-PGT	10 ng/pocillo	1	5	10	
cKIT	Fusión GST	70	4*	HEPES	péptido bio-FGFR	0,5*	1	5	60	
Flt1	Marca Flis6	65		HEPES	péptido bio-FGFR	4	1	5	60	
CSF-1r	M-His(6)-CSF-1R Q547-C972	50	10	HEPES	péptido bio-Lck	4	1	5	60	

Sustratos

Péptido Bio-FGFR significa un péptido de biotina-(ácido 6-aminohexanoico)-FGFR donde el péptido de FGFR es como se describe en Z. Songyang *et. al.*, Nature, 373:536-539 (1995) excepto por que se añadió una amida de alanina en el extremo carboxilo.

Péptido Bio-LCK significa un péptido biotina-(ácido 6-aminohexanoico)-Lck donde el péptido Lck es como se describe en Z. Songyang *et. al.*, Nature, 373:536-539 (1995) excepto porque célula se añadió una glicina-alanina en el extremo amino, se sustituyó la valina por alanina en la posición +2, y se truncó la alanina.

Un pocillo contiene un total de 40 μ l de reactivos.

Los compuestos de la presente invención tienen una utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades que implican, incluyendo aquellas que no se mencionan en el presente documento, tanto las proteínas quinasas identificadas como las que están aún sin identificar que se inhiben por compuestos de la presente invención.

Ensayo de PTK Receptoras Celulares

Se usó el siguiente ensayo celular para determinar el nivel de actividad y efecto de los distintos compuestos de la presente invención sobre KDR/VEGFR2. Pueden diseñarse ensayos similares para las PTK receptoras empleando un estímulo de un ligando específico junto con las mismas líneas para otras tirosina quinasas usando técnicas bien conocidas en la materia.

Ensayo celular de KDR

La capacidad de los compuestos de inhibir la fosforilación de KDR en células se midió mediante ELISA siguiendo el protocolo esquematizado más adelante.

Día 1 del Protocolo

Las células (embrionarias de ratón) 3T3 transfectadas con KDR se añadieron a placas de cultivo tisular de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo. Se cubrieron las placas y se colocaron en un incubador a 37 °C humidificado con CO₂ al 5 % durante toda la noche, para permitir que las células se adhirieran. Se preparó la solución de recubrimiento: se añadieron 500 μ l/vial de PBS a 2 viales de anticuerpo anti-KDR, después de solubilizar 1 ml de anticuerpo anti-KDR en 29,0 ml de tampón bicarbonato. Se añadió solución de recubrimiento a los pocillos a 150 μ l/pocillo (cantidad final de anti-KDR = 1 μ g/pocillo) y se colocaron a 4 °C durante toda la noche.

Día 2 del Protocolo

Se colocó la solución de bloqueo (2,1 g de leche en polvo + 42 ml de PBS = leche al 5 % en PBS) en una placa de agitación durante 30 min. Se lavaron las placas de ensayo dos veces con PBST y se añadieron 200 μ l/pocillo de solución de bloqueo a los pocillos. Se cubrieron las placas de ensayo con selladores de placas y se colocaron en una cámara de microplacas a 37 °C hasta inmediatamente antes de la transferencia del lisado celular. Las reservas de compuestos se descongelaron o se prepararon en DMSO como reservas a 5 mM. Se diluyeron el medio de dilución (MD, DMSO al 1 % en DMEM) y los compuestos en la mitad de los incrementos log para el análisis de la concentración de respuesta. El medio condicionado se vertió de las placas de cultivo tisular, y se secaron las placas con material absorbente. Se añadió una solución convencional en MD, diluciones de compuesto en MD, o MD (para el control elevado, control negativo y los pocillos de referencia) a las placas de cultivo tisular, 25 μ l/pocillo. Se preparó cada par de placas de cultivo con los mismos compuestos, soluciones y disposición; y, después, se combinaron; se cubrieron las placas de cultivo tisular y se colocaron en la cámara de microplacas a 37 °C durante 20 min.

Se preparó una solución de VEGF: 110 μ l de reserva de VEGF + MD 10,89 ml = 100 ng/ml de VEGF. La solución de VEGF o MD (para los pocillos de referencia) a las placas de cultivo tisular, 25 μ l/pocillo. Las placas de cultivo tisular se cubrieron y se colocaron en la cámara de microplacas a 37 °C durante 10 min. Se preparó el tampón RIPA (240 μ l de reserva de NaVO + 240 μ l de reserva de PIC + 24 μ l de reserva de NaF + 23,496 ml de base de RIPA) y se añadió a las placas de cultivo tisular, 50 μ l/pocillo. Se cubrieron las placas de cultivo tisular y se colocaron en un agitador de placas Labline durante 10 min (velocidad de aproximadamente 5). Se lavaron las placas de ensayo dos veces con PBST. Se combinaron los lisados celulares de los pocillos coincidentes de cada par de placas de tejido tisular a = 200 μ l/pocillo, y se mezclaron hacia arriba y hacia abajo con la pipeta.

Se transfirieron los lisados celulares a las placas de ensayo usando las mismas disposiciones, 170 μ l/pocillo. Se cubrieron las placas de ensayo con selladores de placa y se colocaron en un agitador de placas Labline durante 2 h (velocidad de aproximadamente 5). Se lavaron las placas de ensayo 5 veces con PBST. Se preparó una solución de anticuerpo biotinilado (16 μ l de reserva de anticuerpo biotinilado + 32 ml de PBST = dilución 2000x) 150 μ l/pocillo. Se cubrieron las placas de ensayo con selladores de placa y se colocaron en un agitador de placas Labline durante 90 min. Se lavaron las placas de ensayo 5 veces en PBST. Se preparó una solución estreptavidina-HRP (16 μ l de

5 reserva de estreptavidina-HRP + 32 ml de PBST = dilución 2000x) y se añadieron a las placas de ensayo, 150 µl/pocillo. Se cubrieron las placas de ensayo con selladores de placa y se colocaron en un agitador de placas Labline durante 60 min. Se lavaron las placas de ensayo 5 veces en PBST. Se añadió sustrato a las placas de ensayo, 100 µl/pocillo. Se revelaron las placas de ensayo, cada una de las placas se supervisó en un Spectramax de Molecular Devices ajustado a 650 nm, hasta que la señal de los pocillos del control elevado fue de una D.O. de aproximadamente 0,6 y la señal en los pocillos del control negativo fue de una D.O. de aproximadamente 0,1-0,15. Se añadió solución de terminación a las placas de ensayo, 100 µl/pocillo. Las placas se leyeron en un Spectramax de Molecular Devices ajustado a 450 nm.

10 Los datos se calcularon mediante Assay Explorer, usando los pocillos de control elevado de la misma placa como el 0 % y los pocillos de referencia convencionales como el 100 % de inhibición de la fosforilación de KDR. Se calcularon los valores de CI_{50} mediante un análisis de regresión no lineal de los datos de concentración de respuesta.

15 Reactivos y Materiales

Todos los reactivos son de alta o muy alta pureza y están comercialmente disponibles a menos que se indique lo contrario.

20 Placa de cultivo tisular de 96 pocillos: tratados para cultivo tisular de fondo plano, Costar 3599.
 PBS: solución salina de fosfato tamponado 1X, pH 7,4, sin cloruro de calcio, sin cloruro de magnesio; Invitrogen/Gibco 10010 lote 1187052 + 1201198.
 Anticuerpo anti-KDR: anticuerpo anti-VEGF 2 (KDR) humano, R&D Systems AF357 lote CUE02405A, 5 mg por vial a 2,630 mg/ml; dividido en alícuotas de 38 µl; almacenado a -30 °C.
 Tampón bicarbonato: 1 paquete de tampón carbonato-bicarbonato BupH envasado (Pierce 28382 lote DH58189B) + 500 ml de nH₂O, almacenado a temperatura ambiente.

25 Placa de ensayo de 96 pocillos placa de EIA/RIA Easywash, de unión elevada; Costar 3369.
 Leche en polvo: adquirida en Biorad.
 PBST: 1 ml de tween + 1 l de PBS = tween al 1 % en PBS, almacenado a temperatura ambiente.
 Tween: Tween 20, Sigma P-1379 lote 033K0711.

30 DMEM 11965: medio Eagle modificado de Dulbecco, con glucosa elevada, con L-glutamina, con clorhidrato de piroxidina, sin piruvato de sodio; Invitrogen/Gibco 11965 lote 1212380.
 Reserva de VEGF: 1 ml de PBSBSA (PBS + BSA al 0,1 %, preparado por Keith Glaser y almacenado a temperatura ambiente, número de catálogo y de lote desconocido= añadido a 1 vial de VEGF, VEGF humano recombinante, R&D Systems 293-VE lote II16311, 10 µg por vial) = 10 µg/ml; dividido en alícuotas de 55 µl; almacenado a -80 °C.

35 Reserva de NaVO₃: metavanadato de sodio 12,19 mg/ml (Sigma S-6383 lote 092K0853, PF 121,9) en nH₂O = 100 mM, calentado a 37 °C para la solubilización, dividido después en alícuotas de 120 µl; almacenado a -20°C; concentración final de 1 mM en reserva de PIC en tampón RIPA: cóctel de inhibidor de proteasas (Sigma P-8340 lote 044K4106); dividido en alícuotas de 120 µl; almacenado a -20 °C; solución final 100x en tampón RIPA.

40 Reserva de NaF: 41,99 mg/ml de fluoruro de sodio (Sigma S-7920 lote 070K0120, FW 41,99) en nH₂O = 1 M, dividido en alícuotas de 12 µl; almacenado a -20 °C; concentración final de 1 mM en tampón RIPA.
 Base de RIPA: preparada en nH₂O a un volumen final de 500 ml con los siguientes componentes, ajustados a un pH de 7,4; almacenado a 4 °C.
 3,94 g de clorhidrato de Trizma (Sigma T-3253 lote 108H5406, PF 157,6) = 50 mM.
 5,0 ml de Igepal CA-630 (Sigma I-3021 lote 122K0040) = 1 %.
 1,25 g de ácido deoxicólico, sal se sodio (Sigma D-6750 lote 44F-0504, PF 414,5) = 0,25 %.
 4,383 g de NaCl (Fisher S271-3 lote 005493, PF 58,44) = 150 mM.
 226,1 mg de EDTA (Sigma E-5391 lote 33H0478, PF 452,2) = 1 mM.

50 Reserva de anticuerpo biotinilado: monoclonal de ratón anti-fosfotirosina conjugado con biotina IgG2bk, clon 4G10; Upstate Biotechnology 16-103 lote 23957.
 Reserva de estreptavidina-HRP: estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante; Upstate Biotechnology 18-152 lote 26275, botella abierta el 7/1/04
 Sustrato: Sustrato K-blue potenciado (TMB), Neogen 308177 lote 040405
 Solución de terminación: 14,5 ml de ácido fosfórico (Sigma P-5811 lote 051K3451, PF 98,00, 17,245 M) + 235,5 ml de nH₂O = 1 M; almacenado a temperatura ambiente.

Modelo de Edema Uterino *In vivo*

60 Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el aumento agudo del peso uterino en ratones que se da dentro de las primeras horas después de la estimulación con estrógenos. Esta aparición temprana del aumento de peso uterino es conocida por deberse a un edema producido por una permeabilidad aumentada de la vasculatura uterina. Cullinan-Bove y Koss (Endocrinology (1993), 133:829-837) demostraron una relación temporal del edema uterino estimulado mediante estrógenos con una expresión aumentada de ARNm de VEGF en el útero. Estos resultados se han confirmado usando un anticuerpo monoclonal neutralizante para VEGF que redujo significativamente el aumento agudo del peso uterino después de la estimulación con estrógenos (documento WO 97/42187). Por lo tanto, este sistema puede servir como un modelo para la inhibición *in vivo* de la señalización de

VEGF y la hiperpermeabilidad y edema asociados.

Materiales: Todas las hormonas pueden adquirirse en Sigma (San Luis, MO) o Cal Biochem (La Jolla, CA) como polvos liofilizados y prepararse de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Los componentes del vehículo (DMSO, Cremaphor EL) pueden adquirirse en Sigma (San Luis, MO). Los ratones (Balb/c, de 8-12 semanas de edad) pueden adquirirse en Taconic (Germantown, NY) y se alojan en las instalaciones de un animalario libre de patógenos de acuerdo con las normas del Comité Institucional para el Cuidado y el Uso de Animales.

Método:

Día 1: Se les proporciona a los ratones Balb/c una inyección intraperitoneal (i.p.) de 12,5 unidades de gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG).

Día 3: Los ratones reciben 15 unidades de gonadotropina coriónica humana (hCG) i.p.

Día 4: Los ratones se distribuyen aleatoriamente y se dividen en grupos de 5-10. Los compuestos de ensayo y el vehículo se administran por vía i.p., i.v o p.o dependiendo de la solubilidad a dosis que varían de 1-100 mg/kg. El grupo control con vehículo recibe solamente vehículo y dos grupos se dejan sin tratar.

Treinta minutos más tarde, a los grupos experimentales, de vehículo y 1 de los grupos sin tratar se les proporciona una inyección i.p. de 17-estradiol (500 mg/kg). Después de 2-3 horas, se sacrifican los animales mediante inhalación de CO₂. Después de la incisión en una línea media, se aisló cada uno de los úteros y se retiró cortando inmediatamente mediante por debajo del cuello uterino y en las uniones del útero y los oviductos. Se retiraron la grasa y el tejido conectivo con cuidado de no alterar la integridad del útero antes del pesado (peso húmedo). Los úteros se secaron para eliminar el fluido presionando entre dos láminas de papel de filtro con una botella de vidrio de un litro rellena de agua. Se pesaron los úteros después de secarlos (peso seco). La diferencia entre los pesos húmedos y secos se tomó como el contenido en fluidos del útero. El contenido medio en fluidos de los grupos tratados se comparó con los grupos no tratados o tratados con vehículo. La significación se determinó mediante el ensayo de Student. El grupo control no estimulado se usa para supervisar la respuesta a estradiol.

Determinados compuestos de esta invención que son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras angiogénicas también pueden mostrarse activos en el modelo de neovascularización del implante de Matrigel. El modelo de neovascularización del implante de Matrigel implica la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro de una bolita clara de matriz extracelular implantada por vía subcutánea que se induce mediante la presencia de células tumorales productoras de factores proangiogénicos (por ejemplo véase; Passaniti, A., *et al*, Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6). El modelo se ejecuta preferentemente a lo largo de 3-4 días y los puntos finales incluyen la puntuación macroscópica visual/ de imagen de la neovascularización, determinaciones de la densidad de los microcapilares y cuantificación de la hemoglobina (método de Drabkin) después de retirada del implante frente a los controles de animales sin tratar con inhibidores. El modelo puede emplear como alternativa bFGF o HGF como el estímulo.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de las afecciones mediadas por proteína quinasas, tales como las enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario. Tales enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, rechazo de trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de riñón, enfermedad de injerto frente a hospedador), enfermedades proliferativas benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, de mama, de estómago, de vejiga, de colon, pancreático, de ovario, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma, y hemangioma infantil, y enfermedades que implican la vascularización inapropiada (por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debida a la degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos). Tales inhibidores pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos que implican el edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones y exudados, incluyendo por ejemplo, el edema macular, edema cerebral, lesión de pulmón aguda y síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA). Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, particularmente en pacientes con enfermedad tromboembólica (J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2001, 122 (1), 65-73).

Métodos sintéticos

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son: Ts para toluenosulfonilo; THF para tetrahidrofurano; DMF para *N,N*-dimetilformamida; Ms para metanosulfonilo; DPPA para difenilfosforilazida; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; PPh₃ para trifenilfosfina; y dba para dibencilidenoacetona.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Pueden obtenerse materiales de partida de Fuentes comerciales o prepararse por métodos bibliográficos bien establecidos, conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica.

Las reacciones se realizan en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Se entenderá por los expertos en material de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá algunas veces un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

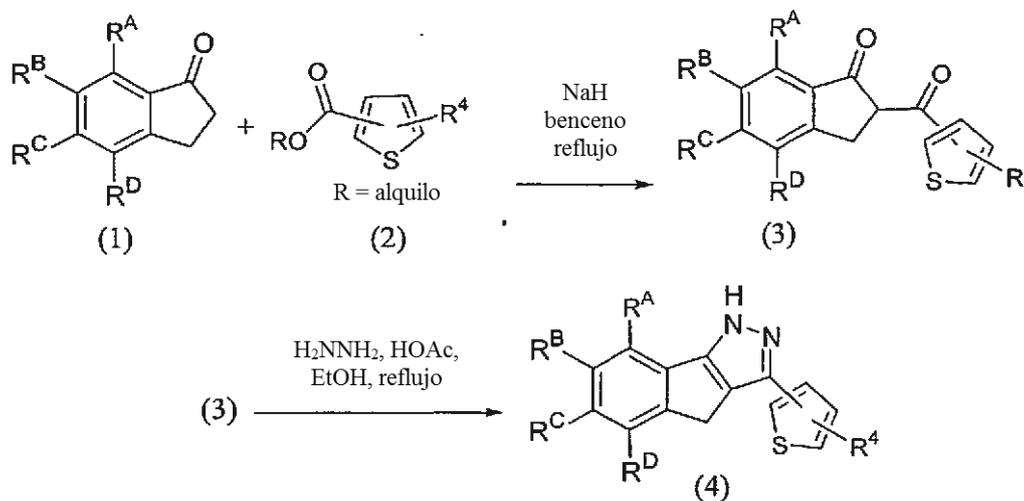
También se reconocerá que otra consideración principal en el planteamiento de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el practicante cualificado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999).

Esta invención está destinada a abarcar compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye aquellos que suceden en el organismo de un ser humano o animal (*in vivo*) o procesos que suceden *in vitro*.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos, que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Pueden obtenerse materiales de partida de Fuentes comerciales o por métodos bibliográficos bien establecidos, conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Los grupos R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son como se ha definido anteriormente a menos que se indique lo contrario más adelante.

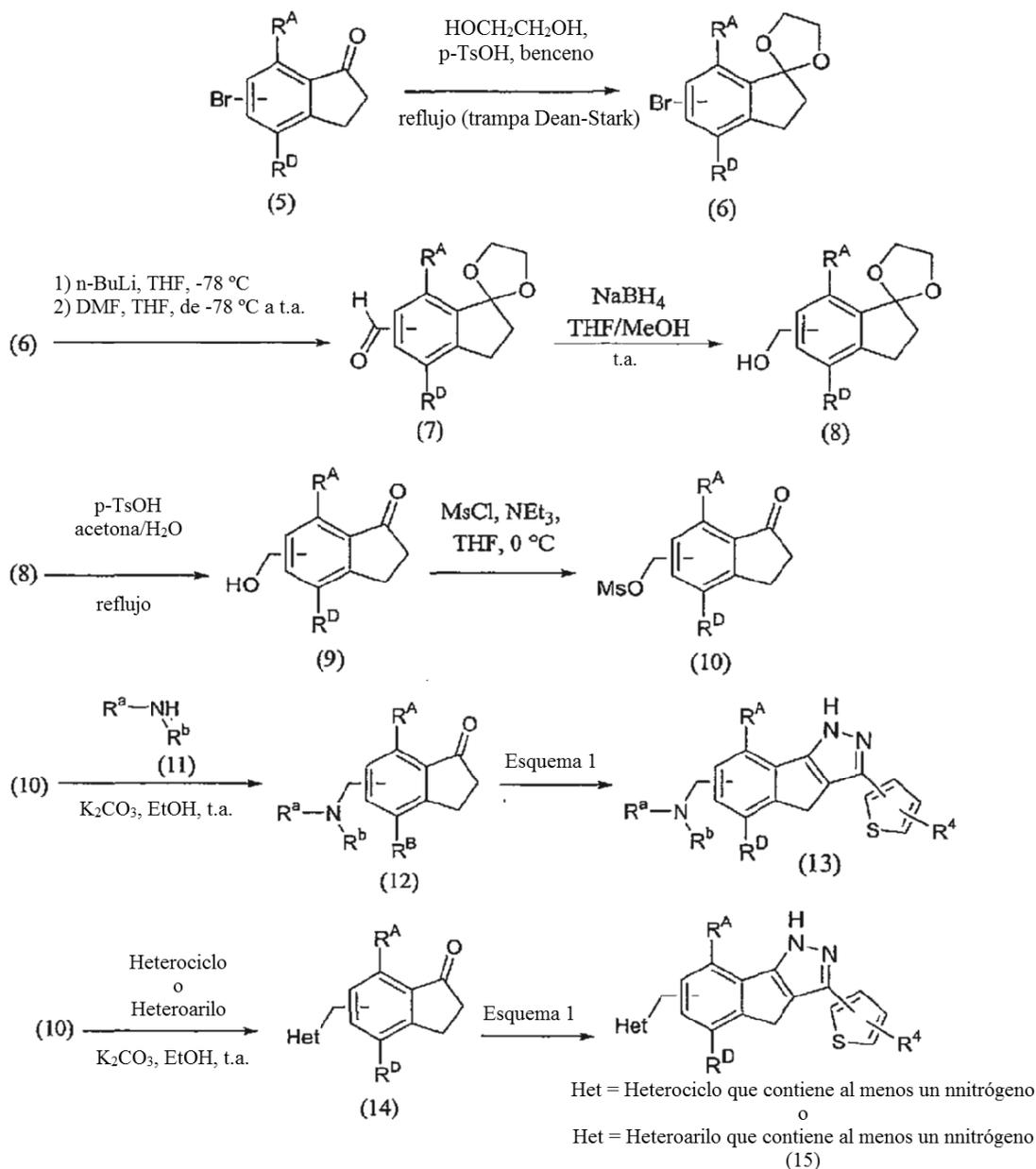
Esta invención está destinada a abarcar compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye a aquellos que suceden en el organismo de un ser humano o animal (*in vivo*) o procesos que suceden *in vitro*.

Esquema 1



Pueden prepararse pirazoles tricíclicos de fórmula (4) como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (1), adquiridos o preparados usando procedimientos químicos conocidos para los expertos en la materia, se tratan con una base, tal como hidruro sódico, y un tiofeno de fórmula (2), adquirido o preparado usando procedimientos químicos conocidos para los expertos en la materia, para proporcionar compuestos de fórmula (3). Típicamente, la reacción se realiza en benceno a temperaturas de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2,5 horas. Los compuestos de fórmula (3) pueden tratarse con hidrazina, típicamente en forma de su monohidrato, y un ácido, tal como ácido acético para proporcionar compuestos de fórmula (4). Típicamente, la reacción se realiza en etanol a temperaturas de aproximadamente 78 °C durante aproximadamente 4 horas.

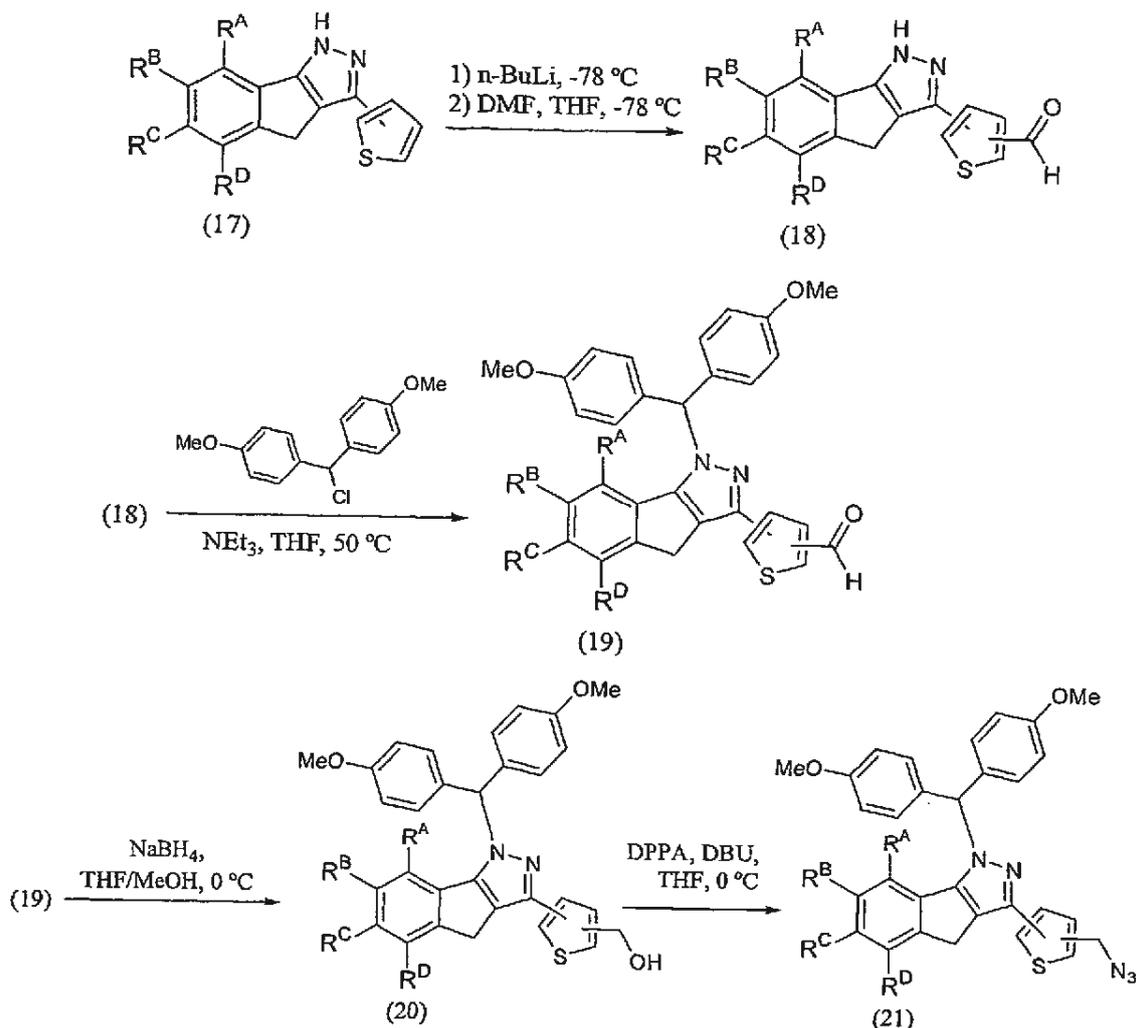
Esquema 2

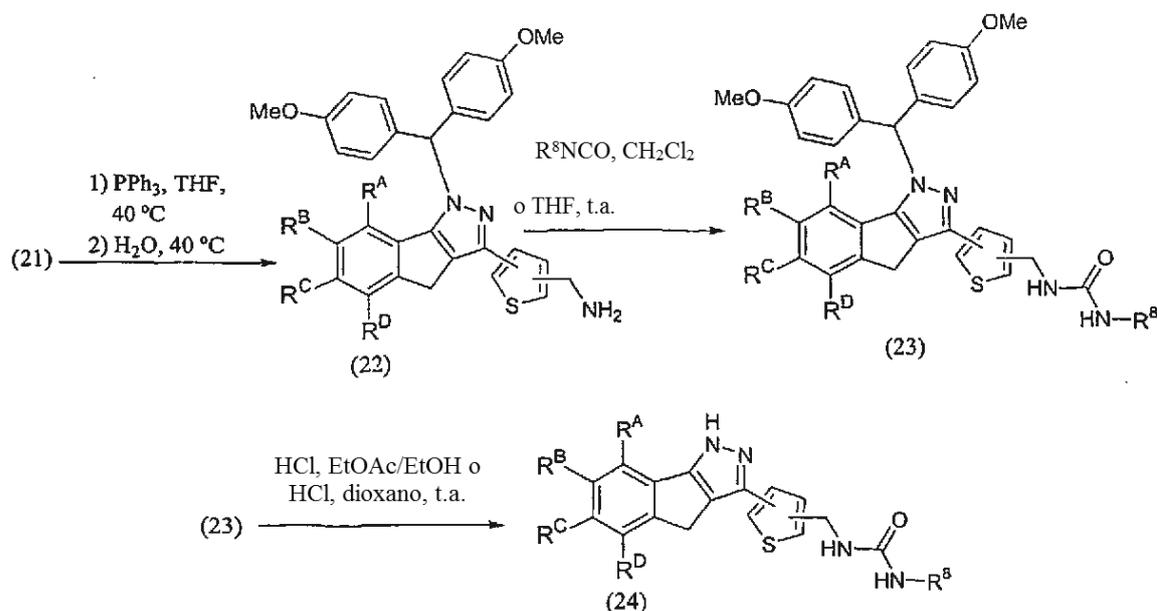


Los pirazoles tríclicos de fórmula (14) y (15), donde R^B o R^C es (R^aR^bN) alquilo, heterocicloalquilo o heteroarilalquilo, se preparan como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (5), adquiridos o preparados usando procedimientos químicos conocidos en la técnica, se tratan con etilenglicol en presencia de un catalizador ácido, tal como monohidrato del ácido p-toluenosulfónico para proporcionar cetales de fórmula (6). Típicamente, la reacción se realiza en benceno en condiciones azeotrópicas a temperaturas de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 24 horas. Los compuestos de fórmula (6) se tratan con un alquil-litio, tal como n-butil-litio, y *N,N*-dimetilformamida para proporcionar compuestos de fórmula (7). Típicamente, la reacción se realiza en tetrahidrofurano a aproximadamente -78°C con calentamiento a aproximadamente 25°C con tiempos de reacción totales de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas. Los compuestos de fórmula (7) se tratan con un agente de reducción, tal como borohidruro sódico para proporcionar alcoholes de fórmula (8). Típicamente, las reducciones se realizan en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol a temperaturas de aproximadamente 25°C en aproximadamente 2 horas. Los alcoholes de fórmula (8) pueden tratarse con monohidrato del ácido p-toluenosulfónico para proporcionar compuestos de fórmula (9). Típicamente, la reacción se realiza en una mezcla de acetona y agua a temperaturas de aproximadamente 56°C a aproximadamente 100°C con un tiempo de reacción de aproximadamente 1 hora. Los compuestos de fórmula (9) se tratan con cloruro de metanosulfonilo (o cloruro de p-toluenosulfonilo) en presencia de una base, tal como trietilamina para proporcionar mesilatos de fórmula (10) (o tosيلات). Típicamente, la reacción se realiza en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C durante aproximadamente 30 minutos a

aproximadamente 1 hora. Los compuestos de fórmula (10) se tratan con aminas (R^aR^bNH) de fórmula (11) para proporcionar compuestos de fórmula (12). Los compuestos de fórmula (12) se tratan en condiciones como se describe en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula (13) sustituidos en la posición R^b o R^c con un grupo (R^aR^bN)alquilo. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (10) se tratan con un heterociclo que contiene al menos un nitrógeno o se tratan con un grupo heteroarilo que contiene al menos un nitrógeno para proporcionar compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) se tratan en las condiciones descritas en el Esquemas 1 para proporcionar compuestos de fórmula (15) sustituidos en la posición R^b o R^c con al menos un nitrógeno que contiene heterociclo incluyendo, pero sin limitación, piperidinas, piperazinas, morfolinas, pirrolidinas, azepinas, diazepinas, azetidinas o aziridinas; o al menos un nitrógeno que contiene un grupo heteroarilo incluyendo, pero sin limitación, triazoles, pirroles o imidazoles. Típicamente, las reacciones se realizan en etanol en presencia de una base, tal como carbonato potásico, a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 16 horas.

Esquema 3



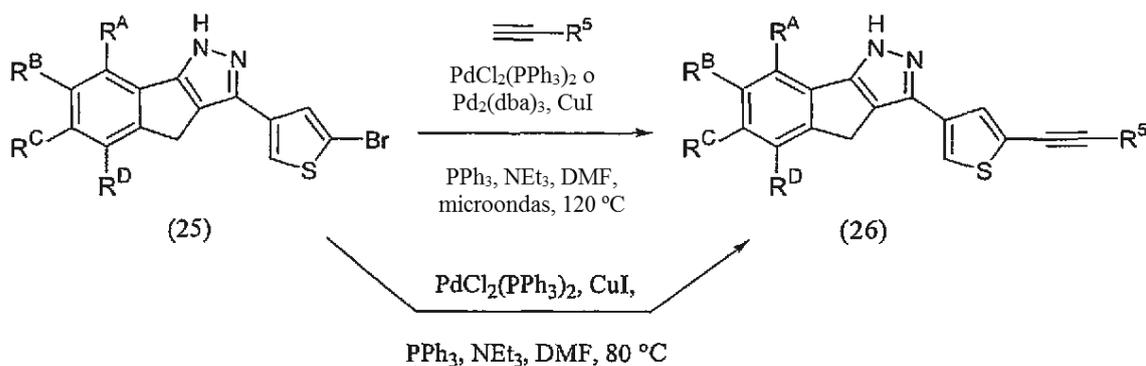


Los compuestos de fórmula (24) pueden prepararse como se describe en el Esquema 3.

- 5 Los compuestos de fórmula (17) se tratan con un alquil-litio, tal como n-butil-litio y *N,N*-dimetilformamida para proporcionar compuestos de fórmula (18). Típicamente, la reacción se realiza en tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente -78°C durante aproximadamente 1 hora. Los compuestos de fórmula (18) se tratan con cloruro de 4,4'-dimetoxibenzhidrido en presencia de una base, típicamente trietilamina, para proporcionar compuestos de fórmula (19). Típicamente, la reacción se realiza en tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2,5 horas. Los compuestos de fórmula (19) se tratan con un agente de reducción, tal como borohidruro sódico para proporcionar compuestos de fórmula (20). Típicamente, la reacción se realiza en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 3 horas. Los compuestos de fórmula (20) se tratan con difenilfosforil azida en presencia de una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7eno para proporcionar compuestos de fórmula (21). Típicamente, la reacción se realiza en tetrahidrofurano en la oscuridad. Típicamente, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C y el tiempo de reacción es aproximadamente 2 horas. Los compuestos de fórmula (21) se tratan con trifenilfosfina en tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente 40°C durante aproximadamente 12 horas, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se calienta a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 6 horas para proporcionar aminas de fórmula (22). Los compuestos de fórmula (22) se tratan con isocianatos sustituidos en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o diclorometano para proporcionar compuestos de fórmula (23). Típicamente, la reacción se realiza a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas. Los compuestos de fórmula (23) se tratan con un ácido, típicamente ácido clorhídrico, en un disolvente, tal como 1,4-dioxano o una mezcla de etanol y acetato de etilo a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar pirazoles tricíclicos de fórmula (24).

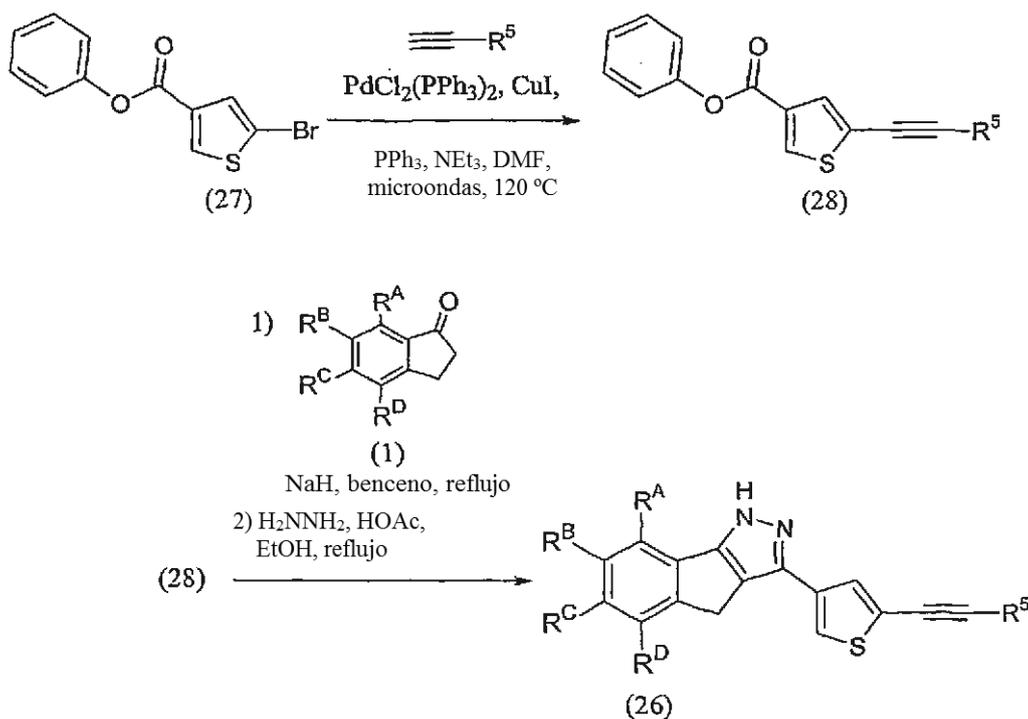
25

Esquema 4



5 Los pirazoles tricíclicos de fórmula (26) se preparan como se describe en el Esquema 4. Se tratan compuestos de bromo de fórmula (25) con un alquino sustituido para proporcionar compuestos de fórmula (26). Típicamente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador de metal, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un co-catalizador, tal como yoduro de cobre, una base, tal como trietilamina o dietilamina y trifetilfosfina. La reacción se realiza típicamente en *N,N*-dimetilformamida tanto a temperaturas de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 horas o en un horno de microondas a temperaturas de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 25 minutos.

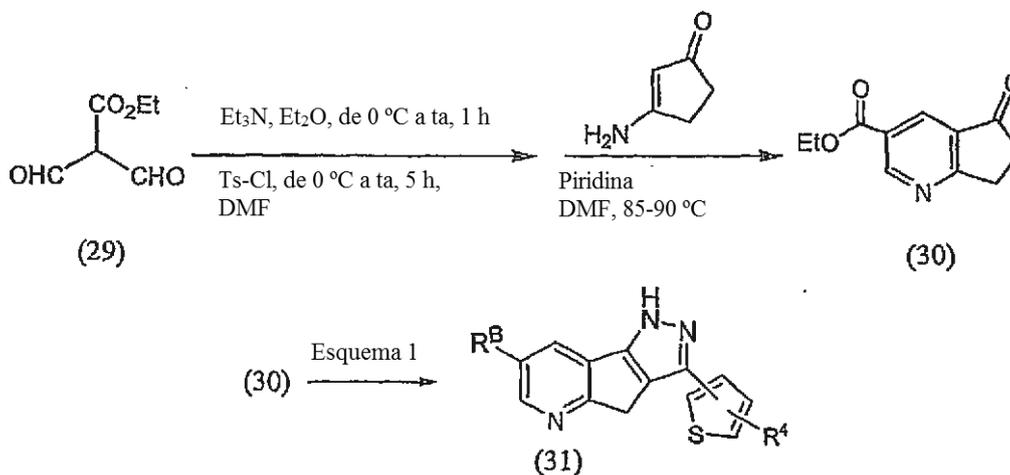
Esquema 5



10 Una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (26) se muestra en el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (27) se hacen reaccionar con un alquino sustituido para formar compuestos de fórmula (28). Típicamente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador de metal, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) un co-catalizador, tal como yoduro de cobre, una base, tal como trietilamina o dietilamina y trifetilfosfina. La reacción se realiza típicamente en *N,N*-dimetilformamida, tanto a temperaturas de aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 horas o en un horno de microondas a temperaturas de aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 25 minutos. Los compuestos de fórmula (28) se tratan con compuestos de fórmula (1) como se describe en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula (26).

15

Esquema 6



Los compuestos de fórmula (31), donde R^B y R⁴ son como se definen en la Fórmula (1), pueden prepararse como se describe en el Esquema 6. Puede tratarse 2-formil-3-oxopropanoato de etilo con una base, tal como trietilamina, cloruro de para-toluenosulfonilo y 3-aminociclopent-2-en-1-ona para proporcionar dihidrociclopenta[b]piridin-5-onas de fórmula (30). Puede tratarse dihidrociclopenta[b]piridin-5-onas de fórmula (30) como se describe en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmula (31).

A continuación se describirá la presente invención en conexión con determinadas realizaciones preferidas que no tienen por objeto limitar su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes como se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos están para propósitos de ilustración de determinadas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención se nombraron mediante el software ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombres coherentes con la nomenclatura ACD.

Ejemplo 1

Ácido 3-(4-bromofenilo)propanoico

Una mezcla de una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (4,8 g, 120 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a aproximadamente 5 °C se trató con malonato de dietilo (36,4 ml, 240 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos, se trató lentamente con una solución de bromuro de 4-bromobencilo (20,0 g, 80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a alto vacío. Los residuos se disolvieron en una mezcla de ácido acético (46 ml), agua (30 ml) y ácido sulfúrico concentrado (13 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a alto vacío y se diluyó con agua. El sólido cristalino formado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 246, 248 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 2

ácido 5-bromo-2-(2-carboxietil)benzoico

Una solución de ácido 2-(2-carboxietil)benzoico (5 g, 25,8 mmol) en ácido nítrico al 71 % (20 ml) en un vial de color ámbar se trató con bromo (1,3 ml, 25,8 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 20 horas. La reacción se enfrió, se vertió en agua y ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (20:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 271.273 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

6-bromo-1-indanona

Una suspensión del Ejemplo 1 (23,5 g, 91 mmol) en tolueno (10 ml) se trató con cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió lentamente a una mezcla de cloruro de aluminio (13,4 g, 100 mmol) en 1,2-dicloroetano (90 ml) a aproximadamente 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua, bicarbonato sódico acuosa al 5 % y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para presentar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 228, 230 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 4

6-bromo-4-nitro-1-indanona

Se enfrió ácido nítrico fumante (20 ml, 476 mmol) a aproximadamente 0 °C y se trató lentamente con el Ejemplo 3 (4 g, 18,95 mmol) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 30 minutos y después la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con hidróxido sódico acuosa al 5 % y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se

filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 254, 256 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 5

ácido 1-oxo-4-indanocarboxílico

Una mezcla de ácido 2-(2-carboxietilo)benzoico (1,0 g, 5,15 mmol), cloruro sódico (320 mg, 5,41 mmol) y cloruro de aluminio (3,43 g, 25,75 mmol) se calentó a aproximadamente 160 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió con un baño de acetona/hielo seco y se añadió lentamente una mezcla de hielo y agua, seguido de ácido clorhídrico concentrado (CANTIDAD). La mezcla se filtró y el sólido obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente. El producto se recristalizó adicionalmente en metanol para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 175 (M-H)⁻.

15

Ejemplo 6

ácido 6-bromo-1-oxo-4-indanocarboxílico

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(2-carboxietilo)benzoico ácido por ácido 5-bromo-2-(2-carboxietilo)benzoico en el Ejemplo 5. EM (IEN): m/z 253, 255 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

4-nitro-1-indanona

Una suspensión de óxido de cromo (VI) (36,7 g, 367,7 mmol) en ácido acético (400 ml) se añadió lentamente a una solución de 4-nitroindano (20 g, 122,6 mmol) en ácido acético glacial (500 ml). Se usó más cantidad de ácido acético (200 ml) para transferir todo el óxido de cromo (VI). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas y después se interrumpió con agua (200 ml). La mayoría del ácido acético se retiró a alto vacío y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando en primer lugar hexano/acetato de etilo (20:1) como eluyente para retirar el material de partida sin reaccionar y después hexano/acetato de etilo (10:1) para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 176 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 8

1-(etoximetil)-4-metilpiperazina

A una suspensión de paraformaldehído y carbonato potásico en etanol a aproximadamente 0 °C se añadió gota a gota 1-metilpiperazina. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 67 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con éter dietílico y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se destiló a presión reducida (30 °C a 333,3 Pa (2,5 Torr)) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,09 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 3,40 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H).

45

Ejemplo 9

4-hidroxi-5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-indanona

Una solución de 4-hidroxi-1-indanona (1,0 g, 6,75 mmol) y el Ejemplo 8 (1,17 g, 7,42 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (15:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): m/z 261 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 10

5-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il-metoxiacetato

A una solución del Ejemplo 9 (100 mg, 0,38 mmol) en piridina (1 ml) se añadió cloruro de metoxiacetilo (40 mg 0,38 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): m/z 333 (M+H)⁺.

60

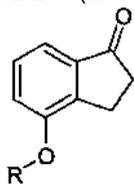
65

Ejemplo 114-propoxi-1-indanona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-1-indanona (1,0 g, 6,75 mmol) en acetona (30 ml) se añadió carbonato potásico (2,8 g, 20,24 mmol) y yoduro de propilo (0,72 ml, 7,42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 7 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): *m/z* 191 (M+H)⁺.

Ejemplo 1215 5- {[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo)oxi]metil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla de 4-hidroxi-1-indanona (500 mg, 3,37 mmol), carbonato de cesio (2,0 g, 6,14 mmol) y 5-clorometil-2-oxazolidinona (503 mg, 3,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno, en un vial de proceso de paredes gruesas, en un sintetizador de microondas a aproximadamente 200 °C durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 248 (M+H)⁺.



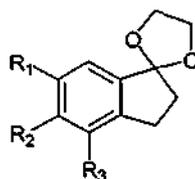
Número de Ejemplo	R	EM (APCI):	Procedimiento de Referencia
13		<i>m/z</i> 205 (M+H) ⁺	Ejemplo 11
14		<i>m/z</i> 207 (M+H) ⁺	Ejemplo 11
15		<i>m/z</i> 235 (M+H) ⁺	Ejemplo 11
16		<i>m/z</i> 287 (M+H) ⁺	Ejemplo 12
17		<i>m/z</i> 233 (M+H) ⁺	Ejemplo 12
18		<i>m/z</i> 247 (M+H) ⁺	Ejemplo 12
19		<i>m/z</i> 188 (M+H) ⁺	Ejemplo 12

25

Ejemplo 206'-bromo-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

30 Una mezcla del Ejemplo 3 (13,0 g, 61,8 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (23 mg, 0,12 mmol) y etilenglicol (27,6 ml, 494,6 mmol) en benceno (140 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 24 horas, usando una trampa Dean-Stark para separar el agua formada. La mezcla se enfrió, se vertió en exceso de bicarbonato sódico acuoso al 5 % y se extrajo con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 254. 256 (M)⁺.

35



Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD)	EM (IEN)	Procedimiento de Referencia
21	H	Br	H		<i>m/z</i> 254, 256 (M) ⁺	Ejemplo 20
22	H	H	NO ₂		<i>m/z</i> 222 (M+H) ⁺	Ejemplo 20
23	Br	H	NO ₂	δ 2,26 (m, 2H) 2,94 (dt, J = 6,8, 1,0 Hz, 2H) 4,00 (m, 4H) 7,37 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H) 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H).		Ejemplo 20

Ejemplo 24

5

1-metil-4-[(4'-nitro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-il)carbonil]piperazina

El Ejemplo 23 (1,1 g, 0,81 mmol) se trató con trietilamina (20 ml, 143,5 mmol), 1-metilpiperazina (0,73 ml, 6,6 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (150 mg, 0,18 mmol). La mezcla se carboniló a 897,000 Pa (130 psi) y aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (20:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN) *m/z* 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]1-4'-amina

Una solución del Ejemplo 22 (10,1 g, 45,6 mmol) en acetato de etilo (120 ml) y etanol (120 ml) se trató con paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (1,0 g) y la mezcla se hidrogenó a 414 000 Pa (60 psi) y temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 192 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

25

ácido 3-oxo-5-indanocarboxílico

A una solución del Ejemplo 20 (1,0 g, 3,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (2,35 ml, 5,88 mmol). Se burbujeó gas de dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción durante aproximadamente 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Se añadió agua fría y el pH se ajustó a aproximadamente 2 usando ácido clorhídrico 1 N. El tetrahidrofurano se retiró mediante evaporación rotatoria, el precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua fría para proporcionar el producto deseado EM (DCI-NH₃): *m/z* 194 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 27

35

6'-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-4'-amina

A una solución del Ejemplo 24 (300 mg, 0,86 mmol) en etanol (10 ml) se añadió Níquel Raney® (300 mg) y la mezcla se hidrogenó a 414,000 Pa (60 psi) a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo 27. EM (IEN): *m/z* 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

45

2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-ilmetanol

A una solución del Ejemplo 20 (13 g, 50,9 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (30,5 ml, 76,4 mmol) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se trató gota a gota con una solución de *N,N*-dimetilformamida (39,4 ml, 509,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se calentó a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

50

salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (150 ml), se enfriaron a 0 °C, se trataron en porciones con borohidruro sódico (2,6 g, 68,7 mmol), se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, se concentraron al vacío, se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 207 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-5'-ilmetanol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 21 en el Ejemplo 28. EM (DCI-NH₃): *m/z* 207 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

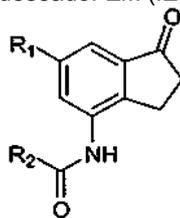
N,N-dimetil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-4'-amina

A una solución del Ejemplo 25 (100 mg, 0,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió ácido acético (0,1 ml) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,5 ml, 5,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después se añadió cianoborohidruro sódico (330 mg, 5,23 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

N-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)acetamida

A una solución en agitación vigorosa del Ejemplo 25 (3,9 g, 20,6 mmol) en piridina (40 ml) se añadió lentamente cloruro de acetilo (1,6 ml, 22,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y después el disolvente se retiró al vacío. Los residuos se disolvieron en acetona (38 ml) y agua (12 ml) y se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (3,9 g, 20,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se enfrió y se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fase orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 188 (M-H)⁻.



Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
32	H		<i>m/z</i> 204 (M+H) ⁺	Ejemplo 31
33	H		<i>m/z</i> 218 (M+H) ⁺	Ejemplo 31
34	H		<i>m/z</i> 220 (M+H) ⁺	Ejemplo 31
35			<i>m/z</i> 346 (M+H)	Ejemplo 31

Ejemplo 361-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilcarbamato de etilo

5 A una solución en agitación vigorosa del Ejemplo 25 (500 mg, 2,61 mmol) en piridina (15 ml) se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,27 ml, 2,87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después el disolvente se retiró al vacío. Los residuos se disolvieron en acetona (4 ml) y agua (1 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (494 mg, 2,61 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se enfrió y se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar el producto deseado. EM (APCI) *m/z* 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 37N-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)etanosulfonamida

20 A una solución en agitación vigorosa del Ejemplo 25 (500 mg, 2,61 mmol) en piridina (15 ml) se añadió lentamente cloruro de etil sulfonilo (0,27 ml, 2,87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después el disolvente se retiró al vacío. Los residuos se disolvieron en acetona (4 ml) y agua (1 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico (494 mg, 2,61 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se enfrió y se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante aproximadamente 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar el producto deseado. EM (APCI) *m/z* 240 (M+H)⁺.

Ejemplo 38N-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-N-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbonil]glicinato de *terc*-butilo

35 A una solución del Ejemplo 5 (500 mg, 2,84 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,44 ml, 2,84 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg, 0,85 mmol) y iminodiacetato de di-*t*-butilo (1,04 g, 4,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas, se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 402 (M-H)⁻.

Ejemplo 3945 N-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbonil]glicinato de *terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 5 (250 mg, 1,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,268 ml, 1,70 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (58 mg, 0,4 mmol) y glicinato de *t*-butilo (223 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (50:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): *m/z* 290 (M+H)⁺.

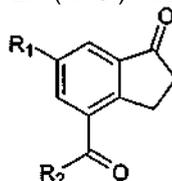
55 Ejemplo 40*N,N*-dimetil-1-oxo-4-indanocarboxamida

60 A una solución del Ejemplo 5 (300 mg, 1,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió clorhidrato de dimetilamina (139 mg, 1,70 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (253 mg, 1,87 mmol), trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (358 mg, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (20:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): *m/z* 204 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

N-[(6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)carbonil]glicinato de *tert*-butilo

- 5 A una solución del Ejemplo 6 (250 mg, 0,98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió *N*-ciclohexil-carbodiimida-*N'*-metil poliestireno (761 mg, 1,5 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (255 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, se trató con glicinato de *t*-butilo (150 mg, 1,2 mmol), se agitó durante aproximadamente 15 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el filtrado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): m/z 311. 313 (M+H-tBu)⁺.



Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	EM (APCI):	Procedimiento de Referencia
42	H		m/z 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 41
43	Br		m/z 382, 384 (M+M) ⁺	Ejemplo 41
44	H		m/z 247 (M+H-tBu) ⁺	Ejemplo 39
45	H		m/z 247 (M+H-tBu) ⁺	Ejemplo 39
46	H		m/z 316 (M+H) ⁺	Ejemplo 39
47	H		m/z 316 (M+H) ⁺	Ejemplo 39
48	H		m/z 247 (M+H-tBu) ⁺	Ejemplo 39
49	H		m/z 316 (M+H) ⁺	Ejemplo 39

Ejemplo 50

N-[2-(dietilamino)etil]-3-oxo-5-indanocarboxamida

- 15 A una solución del Ejemplo 26 (100 mg, 0,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,8 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron *N*-metil morfolina (187 µl, 1,7 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (163 mg, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 15 minutos y después a aproximadamente 23 °C durante aproximadamente 1 hora antes de añadir *N,N*-dietiletilendiamina (88 µl, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a aproximadamente 23 °C y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (20:1) e hidróxido de amonio al 0,5 % como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): m/z 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 516-(hidroximetil)-1-indanona

5 Una solución del Ejemplo 28 (8,0 g, 38,7 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (7,4 g, 38,7 mmol) en una mezcla de agua (20 ml) y acetona (85 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se neutralizó mediante adición cuidadosa de carbonato potásico (2,7 g, 19,4 mmol). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de agua y éter dietílico, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 180 (M+NH₄)⁺.

10

Ejemplo 525-(hidroximetil)-1-indanona

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 29 en el Ejemplo 51. EM (DCI-NH₃): *m/z* 180 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 534-(dimetilamino)-1-indanona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 30 en el Ejemplo 51. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado EM (IEN): *m/z* 176(M+H)⁺.

25

Ejemplo 54metanosulfonato de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

30 A una mezcla del Ejemplo 51 (3,8 g, 23,6 mmol) y trietilamina (4,3 ml, 30,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después de aproximadamente 30 minutos de agitación a aproximadamente 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 258 (M+NH₄)⁺.

35

Ejemplo 55metanosulfonato de (1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 52 en el Ejemplo 54. EM (DCI-NH₃): *m/z* 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 566-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-indanona

A una suspensión de Ejemplo 54 (5,6 g, 23,3 mmol) y carbonato potásico (6,4 g, 46,6 mmol) en etanol (200 ml) se añadió gota a gota 1-metilpiperazina (5,2 ml, 46,6 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (5:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 245 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 576-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-indanona

A una solución del Ejemplo 54 (3,2 g, 13,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se añadió imidazol (4,5 g, 65,95 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (15:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 213 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 585-[(2-furilmetil)(metil)amino]-1-indanona

5 Una solución de 5-fluoro-1-indanona (1,0 g, 6,66 mmol) y N-metilfurfurilamina (2,0 g, 18,0 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 242 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 591-metil-4-piperidincarboxilato de etilo

15 A isonipecotato de etilo (10 g, 64 mmol) se añadió lentamente una solución acuosa al 37 % de formaldehído (10 ml, 128 mmol), seguido de ácido fórmico (10 ml, 233 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después, el pH de la fase acuosa se ajustó a 11 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 2 N y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados de la segunda extracción se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d): δ 1,25 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 6 Hz, 2H).

20

Ejemplo 6025 (1-metil-4-piperidinil)metanol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,88 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 59 (1,03 g, 6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso saturado (3,5 ml). Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano y los filtrados combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (m, 1H), 1,60-2,00 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H).

30

35

Ejemplo 614-(clorometil)-1-metilpiperidina

40 Al Ejemplo 60 (0,78 g, 6 mmol) se añadió cloruro de tionilo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se lavó con acetona, se suspendió en carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 148 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 625- [2-(4-morfolinil)etoxil]-1-indanona

50 A una solución de 5-hidroxi-1-indanona (610 mg, 4,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (3,8 g, 20,5 mmol) y carbonato potásico (680 mg 4,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 262 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 635,6-dihidroxi-1-indanona

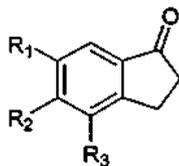
60 Una solución de 5,6-dimetoxi-indan-1-ona (6,1 g, 31,7 mmol) en diclorometano (150 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió gota a gota tribromuro de boro (7,1 ml, 75,1 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo con agitación vigorosa. El precipitado de color rosa se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): m/z 165 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 64

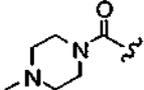
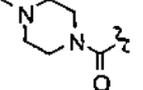
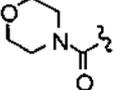
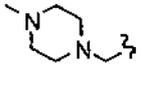
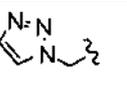
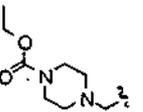
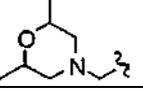
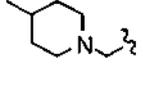
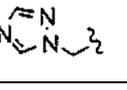
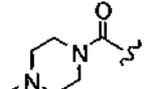
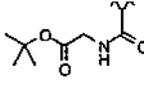
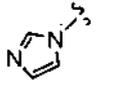
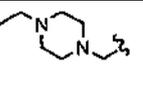
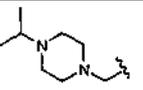
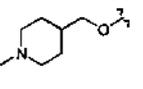
6-hidroxi-5-metoxi-1-indanona

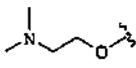
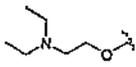
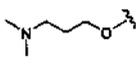
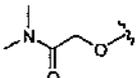
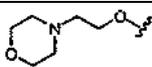
- 5 Una mezcla del Ejemplo 63 (2,0 g, 12 mmol), yodometano (1,9 ml, 30 mmol) y carbonato de litio (2,2 g, 30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se calentó a 55 °C durante 24 horas. La solución se concentró al vacío y se diluyó con una solución al 2 % de ácido clorhídrico en agua. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 2,63 (t, J = 6 Hz, 6H), 3,05 (t, J = 6 Hz, 6H), 3,98 (s, 3H), 7,05 (s, 2H).



10

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM	Procedimiento de Referencia
65	H		H	(DCI-NH ₃): m/z 231 (M+H) ⁺	Ejemplo 58
66	H		H	(DCI-NH ₃): m/z 218 (M+H) ⁺	Ejemplo 58
67		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
68		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
69		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 216 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
70		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 244 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
71		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 259 (1\4+H) ⁺	Ejemplo 56
72		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 260 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
73		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 214 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
74		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 227 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
75		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 214 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
76		H	H	(DCI-NH ₃): m/z 273 (M+H) ⁺	Ejemplo 56

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM	Procedimiento de Referencia
77		H	H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 24
78	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 259 (M+M) ⁺	Ejemplo 24
79	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 246 (M+H) ⁺	Ejemplo 24
80	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 245 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
81	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 214 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
82	H		H		Ejemplo 5 6
83	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 260 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
84	H		H		Ejemplo 5 6
85	H		H		Ejemplo 5 6
86		H		(IEN): <i>m/z</i> 414 (M-H) ⁻	Ejemplo 24
87	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 199 (M+H) ⁺	Ejemplo 58
88	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
89	H-		H	(APCI): <i>m/z</i> 273 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
90	H		H	(IEN): <i>m/z</i> 260 (M+H) ⁺	Ejemplo 62

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM	Procedimiento de Referencia
91	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 220 (M+H) ⁺	Ejemplo 62
92	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 248 (M+H) ⁺	Ejemplo 62
93	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 234 (M+H) ⁺	Ejemplo 62
94	H		H	(APCI): <i>m/z</i> 234 (M+H) ⁺	Ejemplo 62
95		och ₃	H	(APCI): <i>m/z</i> 292 (M+H)	Ejemplo 62

Ejemplo 965-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-indanona

5 Una mezcla del Ejemplo 80 (1,0 g, 4,09 mmol) y yoduro de metilo (1,0 ml, 16,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió una solución de imidazol (0,83 g, 8,18 mmol) y trietilamina (1,14 ml, 8,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 213 (M+H)⁺.

Ejemplo 975-(2-pirimidiniloxi)-1-indanona

15 Una mezcla de 2-cloropirimidina (220 mg, 1,9 mmol), 5-hidroxiindan-1-ona (209 mg, 1,4 mmol) y carbonato potásico (250 mg, 1,8 mmol) en *N,N*-dimetilo formamida (5 ml) se calentó a aproximadamente 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol (99:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,75 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7 Hz, 1H).

Ejemplo 983-[(E)-2-nitrovinil]tiofeno

30 A una solución de 3-tiofenocarboxaldehído (57,0 g, 502 mmol) y nitrometano (29,9 ml, 552 mmol) en metanol (100 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (22,1 g, 552 mmol) en agua (45 ml) a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se dejó reposar a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en una cantidad mínima de agua enfriada con hielo y, se vertió en una mezcla enfriada con hielo de ácido clorhídrico concentrado (96,7 ml, 1178 mmol) y agua (152 ml). El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en etanol acuoso para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 173 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 992-(3-tienilo)etanamina

40 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (25,9 g, 681,2 mmol) en éter dietílico (900 ml) se añadió una solución del Ejemplo 98 (39,1 g, 252,3 mmol) en éter dietílico (600 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) a una velocidad tal, que la mezcla se mantuvo a reflujo suave. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora y después el exceso de hidruro de litio y aluminio se destruyó mediante la adición lenta de la cantidad mínima requerida

de agua. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y la torta de filtro se lavó con éter dietílico. Los filtrados combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 128 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 100

N-metilen-N-[2-(3-tienilo)etil]amina

10 Una solución acuosa al 37 % de formaldehído (11,8 ml, 157,9 mmol) se añadió cuidadosamente con agitación al Ejemplo 99 (20,1 g, 157,9 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 3 horas y a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 140 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 101

4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina

20 Al Ejemplo 100 (24,0 g, 157,9 mmol) se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado (17,4 ml) en agua (21 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La solución se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en metanol (300 ml), se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó mediante la adición de trietilamina (22,0 ml, 157,9 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, los disolventes se concentraron al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (15:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 140 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 102

30

4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 101 (1,0 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,0 ml, 8,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 240 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 103

2-formil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo

45 A una solución del Ejemplo 102 (250 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexanos (3,3 ml, 5,22 mmol) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 1 hora y después se añadió gota a gota una solución de *N,N*-dimetilformamida (0,4 ml, 5,22 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 1 hora y después la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 268 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 104

ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

60 Una solución del Ejemplo 103 (190 mg, 0,71 mmol) en etanol (3,0 ml) se trató secuencialmente con una solución de nitrato de plata (241 mg, 1,42 mmol) en agua (0,5 ml) y una solución de hidróxido potásico (159 mg, 2,84 mmol) en agua (3,0 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y éter dietílico y los filtrados combinados se acidificaron mediante la adición de ácido cítrico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 283 (M)⁺.

65

Ejemplo 105ácido 4-metil-2-tiofenocarboxílico

5 A una solución acuosa de hipoclorito sódico (cloro disponible 5 %) (92,6 ml, 143,0 mmol) a aproximadamente 0 °C se añadió hidróxido sódico (1,14 g, 28,6 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C hasta que todo el hidróxido sódico se hubo disuelto. A esta solución se añadió 2-acetil-4-metil-tiofeno (2,0 g, 14,3 mmol) a aproximadamente 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 horas, después la solución se enfrió y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una solución de bisulfito sódico (23 g) en agua (150 ml). Después de agitar durante aproximadamente 20 minutos, la solución se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 160 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 106ácido 5-bromo-3-tiofenocarboxílico

15 Se disolvió ácido tiofeno-3-carboxílico (5,0 g, 39,0 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) y se añadió gota a gota una solución de bromo (1,9 ml, 37,9 mmol) en ácido acético glacial (25 ml). Después de aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y el precipitado formado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con una cantidad mínima de agua enfriada con hielo y se recristalizó en agua para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 206. 208 (M)⁺.

Ejemplo 107ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico

25 A una solución de óxido de cromo (VI) (1,57 g, 15,70 mmol) en agua (3 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,3 ml, 23,55 mmol). El precipitado que se formó se redisolvió mediante adición lenta de la cantidad mínima requerida de agua y la solución se enfrió con un baño de hielo. Después, esta solución se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído (2,0 g, 10,47 mmol) en acetona (20 ml) a aproximadamente 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 30 minutos y después a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Se añadió metanol (30 ml) a la mezcla de reacción para destruir el exceso de oxidante y los sólidos formados se recogieron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 206, 208 (M)⁺.

Ejemplo 1083-bromobenzoato de fenilo

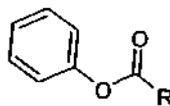
40 A una solución de fenol (2,3 g, 24,4 mmol) y trietilamina (3,2 g, 32 mmol) en éter dietílico (150 ml) se añadió lentamente cloruro de 3-bromobenzoilo (5 g, 22,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,2 N y carbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexano y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H).

Ejemplo 1094-yodobenzoato de fenilo

50 El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3-bromobenzoilo por cloruro de 4-yodobenzoilo en el Ejemplo 108. EM (IEN): *m/z* 325 (M+H)⁺.

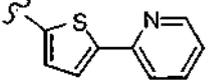
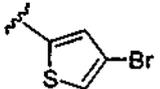
Ejemplo 1102-tiofenocarboxilato de fenilo

60 Se añadieron fenol (5,0 g, 39,0 mmol), una solución 1 M de 1,3-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (39,0 ml, 39,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g, 3,9 mmol) a una solución de ácido tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 39,0 mmol) en éter dietílico (400 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. Los filtrados combinados se lavaron sucesivamente con agua, ácido acético acuoso al 5 %, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (5:1) como la fase móvil para proporcionar tiofeno-2-carboxilato de fenilo. EM

(DCI-NH₃): *m/z* 222 (M+NH₄)⁺.

5

Número de Ejemplo	R	EM (DCI-NH ₃):	Protocolo de síntesis
111		<i>m/z</i> 222 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
112		<i>m/z</i> 300, 302 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
113		<i>m/z</i> 300, 302 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
114		<i>m/z</i> 236 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
115		<i>m/z</i> 256 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
116		<i>m/z</i> 236 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
117		<i>m/z</i> 256 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
118		<i>m/z</i> 272 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
119		<i>m/z</i> 294, 296 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
120		<i>m/z</i> 312, 314 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
121		<i>m/z</i> 223 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
122		<i>m/z</i> 235 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110
123		<i>m/z</i> 377 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110

Número de Ejemplo	R	EM (DCI-NH ₃):	Protocolo de síntesis
124		m/z 282 (M+H) ⁺	Ejemplo 110
125		m/z 300, 302 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 110

Ejemplo 1265-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tiofenocarboxilato de fenilo

5 Una mezcla de 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo, el Ejemplo 113 (100 mg, 0,35 mmol), (prop-2-iniloxi)benzeno (93 mg, 0,71 mmol), trifenilfosfina (19 mg, 0,071 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,018 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,006 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un vial de proceso de paredes gruesas, en un sintetizador de microondas, a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH₃): m/z 352 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1273-(2-metoxietoxi)-1-propino

15 A una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (3,55 g, 89,2 mmol) se añadió tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. A esta suspensión se añadió gota a gota una solución de propargilo alcohol (5,0 g, 89,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió 2-bromoetil metil éter y la mezcla se agitó durante una noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Los disolventes orgánicos se retiraron cuidadosamente por destilación a presión atmosférica y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando dietilo éter/*n*-pentano (1:3) como eluyente para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,44 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).

Ejemplo 1285-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tiofenocarboxilato de fenilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 127 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,60 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 5 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,19 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 1293-(3-fenoxi-1-propinil)benzoato de fenilo

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 113 por el Ejemplo 108 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,97 (s, 2H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 1304-(3-fenoxil-1-propinil)benzoato de fenilo

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 113 por el Ejemplo 109 en el Ejemplo 126. EM (IEN): m/z 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 1312-cloro-N-(3-metilfenilo)acetamida

55 A una suspensión de carbonato potásico (773 mg, 5,59 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió *m*-toluidina (0,5 ml, 4,66 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de cloroacetilo (0,44 ml, 5,59 mmol) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-N-m-tolil-acetamida. EM (DCI- NH_3): m/z 201 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

5

Ejemplo 132

(2S)-2-bromo-N-(3-metilfenilo)propanamida

10 A una solución de ácido (S)-(-)-2-bromopropiónico (0,25 ml, 2,77 mmol), m-toluidina (0,30 ml, 2,77 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (560 mg, 4,16 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió a una solución 1 M de 1,3-diclorohexilcarbodiimida en diclorometano (5,54 ml, 5,54 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 horas, después se calentó a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 259, 261 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

15

Ejemplo 133

4-{2-[(3-metilfenilo)amino]-2-oxoetoxi}benzoato de fenilo

20

A una solución de 2-cloro-N-m-tolil-acetamida (580 mg, 3,16 mmol) y 4-hidroxibenzoato de fenilo (677 mg, 3,16 mmol) en acetona (20 ml) se añadió carbonato potásico (502 mg, 3,63 mmol) y yoduro potásico (26 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH_3): m/z 379 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

25

Ejemplo 134

4-(((1R)-1-metil-2-[(3-metilfenil)amino]-2-oxoetil)oxi)benzoato de fenilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-cloro-N-m-tolil-acetamida por el Ejemplo 132 en el Ejemplo 133. EM (DCI- NH_3): m/z 393 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

30

Ejemplo 135

4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]benzoato de fenilo

35

A una solución de 4-hidroxibenzoato de fenilo (2,1 g, 9,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (408 mg, 10,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (2,5 g, 13,7 mmol) y se continuó agitando durante aproximadamente 5 días. La mezcla se concentró en carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,92 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8 Hz, 2H).

40

45

Ejemplo 136

50

4-(2-fenoxietoxi)benzoato de fenilo

Una mezcla de 4-hidroxibenzoato de fenilo (2,14 g, 10 mmol), bromuro de 2-fenoxietilo (12,1 g, 60 mmol) y carbonato potásico (4,1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 días. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,39 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = δ Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8 Hz, 2H).

55

Ejemplo 137

60

4-(2-etoxietoxi)benzoato de fenilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-fenoxietilo por 2-bromoetil etil éter en el Ejemplo 136. RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, J = 8 Hz, 3H), 3,60 (c, J = 8 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = δ Hz, 2H).

65

Ejemplo 1387-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 Una mezcla del Ejemplo 56 (250 mg, 1,02 mmol), el Ejemplo 110 (208 mg, 1,02 mmol) y una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (102 mg, 2,56 mmol) en benceno (5 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 2,5 horas. La reacción se enfrió y se interrumpió gota a gota mediante la adición de ácido acético acuoso al 50 %. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío durante aproximadamente 1 hora. Los residuos se disolvieron en etanol (5 ml), monohidrato de hidrazina (74 µl, 1,53 mmol) y ácido acético (176 µl, 3,07 mmol) y la
 10 mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar 284 mg (79 %) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,28-2,46 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 5,1,3,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 1393-(5-bromo-2-tienil)-6-metoxi-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

20 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 138, sustituyendo el Ejemplo 56 por 5-metoxi-1-indanona y el Ejemplo 112 por el Ejemplo 110. El producto en bruto se trituró con ácido clorhídrico 1 N, el precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar 1,15 g (85 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido clorhídrico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,71 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,95 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 346.348 (M+H)⁺.

Ejemplo 1403-(3-cloro-2-tienil)-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 138, sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 115. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante aproximadamente 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 125 mg (13 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 1416-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 Una mezcla del Ejemplo 80 (170 mg, 0,70 mmol), éster metílico del ácido tiazol-2-carboxílico (166 mg, 1,05 mmol) y una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (127 mg, 3,17 mmol) en benceno (3 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 2,5 horas. La reacción se enfrió y se interrumpió gota a gota mediante la adición de ácido acético acuoso al 50 %. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío durante aproximadamente 1 hora. Los residuos se disolvieron en etanol (3 ml), se añadieron monohidrato de hidrazina (60 µl, 1,23 mmol) y ácido acético (75 µl, 1,31 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar 7 mg (3 %) del producto
 45 deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,3-2,7 (m, 11H), 3,60 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 1423-(3,4-dimetiltieno[2,3-b]tien-2-il)-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

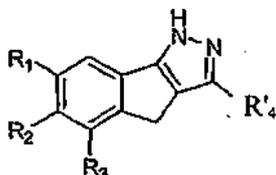
55 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 141, sustituyendo 3,4-dimetiltieno[2,3-b]tiofeno-2-carboxilato de butilo por éster etílico del ácido tiazol-2-carboxílico. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 33 mg (10 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 435 (M+H)⁺.

65

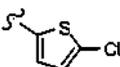
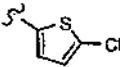
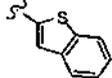
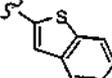
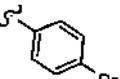
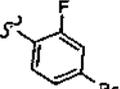
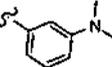
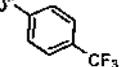
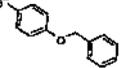
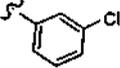
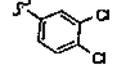
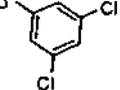
Ejemplo 143

6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(4-metil-2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

- 5 A una solución de ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico (44 mg, 0,31 mmol) en benceno (1 ml) se añadió 1,1'-
 carbonildiimidazol (50 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1
 hora. A una solución separada del Ejemplo 80 (50 mg, 0,21 mmol) en benceno (1 ml) se añadió una suspensión al
 10 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (16 mg, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C durante
 aproximadamente 1 hora. Ambas soluciones se combinaron y se agitaron a aproximadamente 80 °C durante
 aproximadamente 30 minutos más, después se añadieron 5 gotas de ácido acético y la mezcla se
 concentró a sequedad a alto vacío. Los residuos se disolvieron en etanol (3 ml), se añadió ácido acético (41 µl,
 0,72 mmol), seguido de monohidrato de hidrazina (30 µl, 0,62 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C
 15 durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna
 Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al
 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para
 proporcionar 75 mg (44 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz,
 DMSO-d₆): δ 2,27 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (d,
 J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 365 (M+H)⁺.



R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H	H	H		<i>m/z</i> 317, 319 (M+H) ⁺	Ejemplo 144 (Ejemplo 138)
Br	H	H		<i>m/z</i> 317, 319 (M+H) ⁺	Ejemplo 145 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺	Ejemplo 146 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 429, 431 (M+H) ⁺	Ejemplo 147 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 429, 431 (M+H) ⁺	Ejemplo 148 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 429, 431 (M+H) ⁺	Ejemplo 149 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 150 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>n/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 151 (Ejemplo 138)

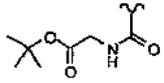
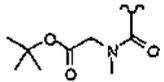
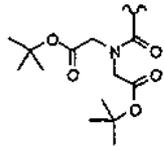
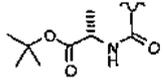
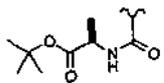
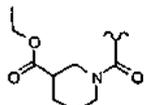
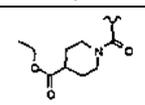
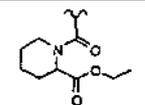
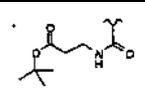
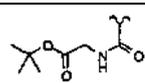
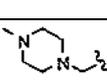
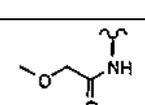
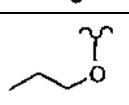
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H		<i>m/z</i> 385 (M+H) ⁺	Ejemplo 152 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 153 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 154 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 385 (M+H) ⁺	Ejemplo 155 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 385 (M+H) ⁺	Ejemplo 156 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺	Ejemplo 157 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 401 (M+H) ⁺	Ejemplo 158 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 423, 425 (M+H) ⁺	Ejemplo 159 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 441, 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 160 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 388 (M+H) ⁺	Ejemplo 161 (Ejemplo 143)
H		H		<i>m/z</i> 413 (M+H) ⁺	Ejemplo 162 (Ejemplo 143)
H		H		<i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺	Ejemplo 163 (Ejemplo 143)
H		H		<i>m/z</i> 379 (M+H) ⁺	Ejemplo 164 (Ejemplo 143)
H		H		<i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺	Ejemplo 165 (Ejemplo 143)
H		H		<i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺	Ejemplo 166 (Ejemplo 143)

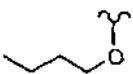
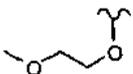
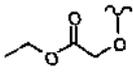
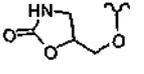
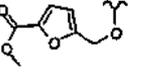
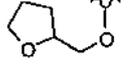
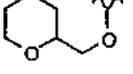
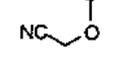
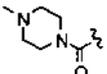
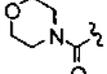
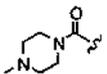
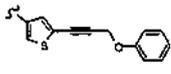
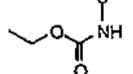
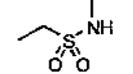
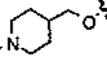
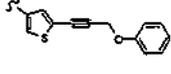
R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H		<i>m/z</i> 352 (M+H) ⁺	Ejemplo 167 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 366 (M+H) ⁺	Ejemplo 168 (Ejemplo 141)
H		H		<i>m/z</i> 352 (M+H) ⁺	Ejemplo 169 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 352 (M+H) ⁺	Ejemplo 170 (Ejemplo 141)
H		H		<i>m/z</i> 350 (M+H) ⁺	Ejemplo 171 (Ejemplo 141)
H		H		<i>m/z</i> 364 (M+H) ⁺	Ejemplo 172 (Ejemplo 140)
H	H	OMe		<i>m/z</i> 269 (M+H) ⁺	Ejemplo 173 (Ejemplo 140)
H	H	OMe		<i>m/z</i> 269 (M+H) ⁺	Ejemplo 174 (Ejemplo 140)
H	H	OMe		<i>m/z</i> 347, 349 (M+H) ⁺	Ejemplo 175 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 506 (M+H) ⁺	Ejemplo 176 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 428 (M+H) ⁺	Ejemplo 177 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 428 (M+H) ⁺	Ejemplo 178 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 449 (M+H) ⁺	Ejemplo 179 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 446, 448 (M+H) ⁺	Ejemplo 180 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 446, 448 (M+H) ⁺	Ejemplo 181 (Ejemplo 138)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H		<i>m/z</i> 368 (M+H) ⁺	Ejemplo 182 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 348 (M+H) ⁺	Ejemplo 183 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 337 (M+H) ⁺	Ejemplo 184 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 402, 404 (M+H) ⁺	Ejemplo 185 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 186 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺	Ejemplo 187 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 188 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺	Ejemplo 189 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 480 (M+H) ⁺	Ejemplo 190 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 191 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 494 (M-H) ⁻	Ejemplo 192 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 448 (M-H) ⁻	Ejemplo 193 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺	Ejemplo 194 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺	Ejemplo 195 (Ejemplo 140)

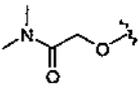
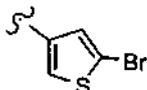
R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H	H		<i>m/z</i> 509 (M+H) ⁺	Ejemplo 196 (Ejemplo 140)
H	H	H		<i>m/z</i> 369 (M+H) ⁺	Ejemplo 197 (Ejemplo 138)
H	H	Br		<i>m/z</i> 318 (M+H) ⁺	Ejemplo 198 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 296 (M+H) ⁺	Ejemplo 199 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 374, 376 (M+H) ⁺	Ejemplo 200 (Ejemplo 138)
H	H			<i>m/z</i> 424 (M-H) ⁻	Ejemplo 201 (Ejemplo 138)
H	H			<i>m/z</i> 282 (M+H) ⁺	Ejemplo 202 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 310 (M+H) ⁺	Ejemplo 203 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 324 (M+H) ⁺	Ejemplo 204 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 326 (M+H) ⁺	Ejemplo 205 (Ejemplo 138)
H	H			<i>m/z</i> 404, 406 (M+H) ⁺	Ejemplo 206 (Ejemplo 140)
	H			<i>m/z</i> 522 (M+H) ⁺	Ejemplo 207 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 508 (M+H) ⁺	Ejemplo 208 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 522 (M+H) ⁺	Ejemplo 209 (Ejemplo 140)
H		OH		<i>m/z</i> 367 (M+H) ⁺	Ejemplo 210 (Ejemplo 140)

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H	H		<i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 211 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 212 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 213 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 214 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 215 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 216 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 217 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 218 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺	Ejemplo 219 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺	Ejemplo 220 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 433 (M+H) ⁺	Ejemplo 221 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺	Ejemplo 222 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 223 (Ejemplo 140)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
Br	H			m/z 474, 472 (M- H) ⁻	Ejemplo 224 (Ejemplo 140)
Br	H			m/z 488, 490 (M+H) ⁺	Ejemplo 225 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 510 (M+H) ⁺	Ejemplo 226 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 310 (M+H) ⁺	Ejemplo 227 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 410 (M+H) ⁺	Ejemplo 228 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 410 (M+H) ⁺	Ejemplo 229 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 422 (M+H) ⁺	Ejemplo 230 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 422 (M+H) ⁺	Ejemplo 231 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 422 (M+H) ⁺	Ejemplo 232 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 410 (M+H) ⁺	Ejemplo 233 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 396 (M+H) ⁺	Ejemplo 234 (Ejemplo 140)
H				m/z 439 (M+H) ⁺	Ejemplo 235 (Ejemplo 140)
H	H			m/z 297 (M+H) ⁴	Ejemplo 236 (Ejemplo 140)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H	H			<i>m/z</i> 311 (M+H) ⁺	Ejemplo 237 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 313 (M+H) ⁺	Ejemplo 238 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 341 (M+H) ⁺	Ejemplo 239 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 354 (M+H) ⁺	Ejemplo 240 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 393 (M+H) ⁺	Ejemplo 241 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 339 (M+H) ⁺	Ejemplo 242 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 353 (M+H) ⁺	Ejemplo 243 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 294 (M+H) ⁺	Ejemplo 244 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 245 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 352 (M+H) ⁺	Ejemplo 246 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 247 (Ejemplo 140)
H	H			<i>m/z</i> 326 (M+H) ⁺	Ejemplo 248 (Ejemplo 138)
H	H			<i>m/z</i> 346 (M+H) ⁺	Ejemplo 249 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 496 (M+H) ⁺	Ejemplo 250 (Ejemplo 140)

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H		<i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺	Ejemplo 251 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 539 (M+H) ⁺	Ejemplo 252 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 496 (M+H) ⁺	Ejemplo 253 (Ejemplo 140)
H		H		<i>m/z</i> 480 (M+H) ⁺	Ejemplo 254 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺	Ejemplo 255 (Ejemplo 140)
	H			<i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺	Ejemplo 256 (Ejemplo 140)
	H	H		<i>m/z</i> 397, 399 (M+H) ⁺	Ejemplo 257 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 459, 461 (M+H) ⁺	Ejemplo 258 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 398, 400 (M+H) ⁺	Ejemplo 259 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 398, 400 (M+H) ⁺	Ejemplo 260 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 429, 431 (M+H) ⁺	Ejemplo 261 (Ejemplo 138)
	H	H		<i>m/z</i> 443, 445 (M+H) ⁺	Ejemplo 262 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 445 (M+H) ⁺	Ejemplo 263 (Ejemplo 138)
H		H		<i>m/z</i> 446, 448 (M+H) ⁺	Ejemplo 264 (Ejemplo 138)

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H		<i>m/z</i> 418, 420 (M+H) ⁺	Ejemplo 265 (Ejemplo 138)

Número de ejemplo	RMN ¹ H
144	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,75 (s, 2H), 7,25 (s a, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H).
145	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 7,46 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (m, 1H).
146	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,36 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 3,7,4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
147	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,32 (s, 3H), 2,4-2,65 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
148	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,32 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
149	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,28-2,45 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).
150	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 6H), 2,25-2,50 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (m, 2H).
151	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 6H), 2,25-2,50 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H).
152	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,23-2,48 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H).
153	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 2,49 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H).
154	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 2,49 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H).
155	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,18 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H).
156	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H).
157	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
158	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,16 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,53 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
159	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,30 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28 (m, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
160	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,32 (s, 3H), 2,25-2,45 (s, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
161	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,76 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
162	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,03 (m, 2H).
163	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H).
164	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,91 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).
165	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,91 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,04 (s, 1H).
166	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,87 (s a, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H).
167	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,31 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H).
168	(300 MHz, CDCl ₃) δ 2,34 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de ejemplo	RMN ¹ H
169	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,29 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).
170	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,44 (s, 3H), 2,65-2,85 (m, 8H), 3,65 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1H).
171	(400 MHz, CDCl ₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H).
172	(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
173	(500 MHz, CDCl ₃) δ 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,86 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1,3,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H).
174	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,69 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0,1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,0,2,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H).
175	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,63 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H).
176	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,44 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 2,68 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,58 (s a, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
177	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 7,30 (ddd, J = 7,5, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,97 (ddd, J = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,55 (ddd, J = 5,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H).
178	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,82 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 4,06 (s a, 2H), 7,30 (ddd, J = 7,5, 4,7, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,97 (ddd, J = 8,1, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,55 (ddd, J = 5,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H).
179	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,83 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).
180	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,72 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,59 (t, J = 5 Hz, 4H), 3,76 (s, 2H), 4,14 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).
181	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,20-3,55 (m, 8H), 3,60 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
182	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,15-3,55 (m, 8H), 3,61 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,41 (t, J = 5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3, 5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3 Hz, 1H).
183	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,00 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,27 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2, 3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,79 (m, 1H).
184	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,88 (s, 3H), 3,02 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,54 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H).
185	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,22 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H).
186	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,00-3,50 (m, 8H), 3,88 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).
187	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,05-3,35 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,90 (s a, 2H).
188	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,30 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,88 (s a, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H).
189	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,86 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H).
190	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H).
191	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,90-3,70 (m, 10H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).
192	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,72 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,40 (s a, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de ejemplo	RMN ¹ H
193	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s a, 2H), 5,10 (s a, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).
194	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,62 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (s a, 1H).
195	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,2 (s, 1H).
196	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (d, J = 8 Hz, 6H), 3,05-3,60 (m, 9H), 3,84 (s, 2H), 4,06 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,89 (s, 1H).
197	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,82 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).
198	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,74 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 3,7, 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,69 (m, 2H).
199	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,23 (s, 3H) 3,79 (s, 2H) 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H) 7,57 (m, 2H) 7,75 (m, 1H).
202	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,41 (s, 6H), 4,09 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H).
203	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,52 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
204	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 1H).
205	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H).
206	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,56 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,70 (m, 1H).
207	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,53 (s, 9H), 2,93 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 4,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).
208	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,86 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 10,03 (s, 1H).
209	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,99 (s a, 2H), 4,95 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 10,10 (s, 1H).
210	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3,1, 1,4 Hz, 1H).
211	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,86 (s, 2H), 5,08 (s a, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,82 (m, 3H), 13,35 (s a, 1H).
212	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H).
213	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H).
214	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,86 (s a, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,80 (m, 3H), 13,35 (s, 1H).
215	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,86 (s a, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H).
216	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,90 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).
217	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,88 (s a, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H).
218	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,89 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,81 (m, 3H), 9,22 (s, 1H).
219	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s a, 3H), 3,10-3,55 (m, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H).

ES 2 551 293 T3

Número de ejemplo	RMN ¹ H
220	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,77 (m, 2H).
221	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,14 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 8H), 3,52 (c, J = 8 Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H).
222	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).
223	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,2, 2,8 Hz, 1H).
224	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,52 (s, 9H), 4,04 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,1, 5,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H).
225	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,52 (s, 9H), 4,04 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
226	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,32 (s, 9H), 1,56 (s, 9H), 3,85 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 3,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H).
227	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 2,99 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,78 (m, 2H).
228	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,50 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 4,05 (m, 2H), 4,54 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (m, 1H).
229	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 4,05 (m, 2H), 4,54 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
230	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,60 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,82 (s a, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
231	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,2, 5,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,8, 5,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H).
233	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,48 (s, 9H), 2,63 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).
235	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,35-2,75 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1H).
236	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,87 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 2,8, 1,25 Hz, 1H).
237	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).
238	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 3,47 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H).
239	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
240	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,66 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,6, 3,1 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
241	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,73 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,75 (m, 1H).
242	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,88 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,75 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,2, 5,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 3,1, 5,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
243	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,48-1,67 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H).
244	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,78 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
245	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,96 (s, 3H), 3,10-3,60 (m, 8H), 3,89 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 3,0, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Número de ejemplo	RMN ¹ H
246	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,45-3,80 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 5,0, 3,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
247	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (s, 3H), 3,45-3,65 (m, 8H), 3,89 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1 Hz, 1H).
248	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
249	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,20 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 3,0, 1,4 Hz, 1H).
250	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,06 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,86 (m, 1H).
251	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,81 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).
252	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,05-3,25 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 4,08 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).
253	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (d, J = 5 Hz, 6H), 2,72 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).
254	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,91 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).
255	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,15-3,60 (m, 8H), 3,90 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).
256	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,10-3,55 (m, 8H), 3,59 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,17 (s a, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).
263	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6 Hz, 2H).

Ejemplo 2663-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-amina

5 Una suspensión del Ejemplo 199 (1 g, 3,4 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y al residuo se añadió hidróxido sódico acuoso al 5 %. La mezcla se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 700 mg (82 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 3,86 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 254 (M+H)⁺.

Ejemplo 267N-[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]-4-morfolincarboxamida

20 A una solución del Ejemplo 266 (31 mg, 0,12 mmol) en piridina (1 ml) se añadió cloruro de 4-morfolinecarbonilo (20 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %: TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 2 mg (2 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 3,58 (m, 4H), 3,77 (m, 6H), 7,25 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,75 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 2683-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-amina

5 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 266, sustituyendo el Ejemplo 199 por el Ejemplo 201. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): m/z 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 269

10

4-oxo-4-([3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]amino)butanoato de metilo

15 A una solución del Ejemplo 266 (30 mg, 0,12 mmol) en piridina (1 ml) se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (15 μ l, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 12 mg (20 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,76 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), EM (IEN): m/z 368 (M+H)⁺.

20

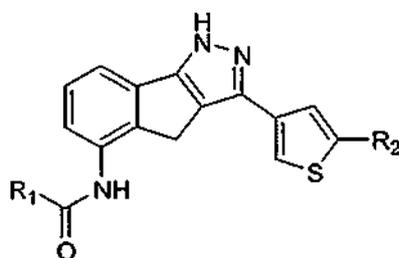
Ejemplo 270

25

2-cloro-N-[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]acetamida

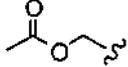
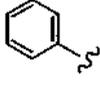
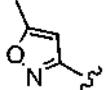
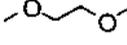
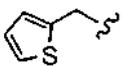
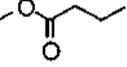
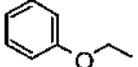
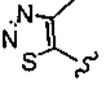
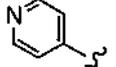
30 A una solución del Ejemplo 266 (70 mg, 0,15 mmol) en acetona (1 ml) se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,5 ml) y cloruro de cloroacetilo (0,012 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1,5 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar el producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. EM (APCI): m/z 329 (M)⁺.

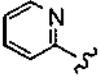
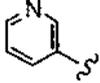
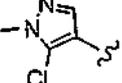
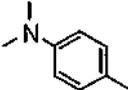
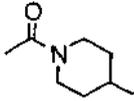
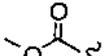
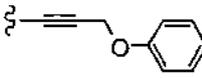
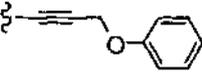
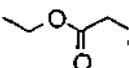
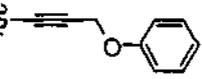
30



35

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
271		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,86 (s, 2H), 6,68 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H).	m/z 348 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
272		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,85 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 2,8, 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).	m/z 340 (M+H) ⁺	Ejemplo 269

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
273		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,21 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).	m/z 354 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
274		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H).	m/z 358 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
275		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).	m/z 363 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
276		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,43 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1H).	m/z 370 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
277		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,73 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,03 (dd, J = 5,0, 3,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H).	m/z 378 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
278		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,06 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1H).	m/z 382 (M+M) ⁺	Ejemplo 269
279		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,60 (s, 2H), 7,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H).	m/z 388 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
280		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,96 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,68 (m, J = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	m/z 380 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
281		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H).	m/z 359 (M+H) ⁺	Ejemplo 269

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
282		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,92 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,79 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H).	m/z 359 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
283		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,88 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	m/z 359 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
284		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,85 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H).	m/z 396 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
285		H	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,02 (s, 6H), 3,84 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,92 (m, 2H).	m/z 401 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
286		H	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,74 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 3,1, 1,2 Hz, 1H).	m/z 407 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
287			(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,82 (s, 2H), 3,98 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,72 (s, 1H).	m/z 470 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
288			(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,42 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,72 (s, 1H).	m/z 516 (M+H) ⁺	Ejemplo 269
289			(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).	m/z 498 (M+H) ⁺	Ejemplo 269

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
290				<i>m/z</i> 460 (M+H) ⁺	Ejemplo 270

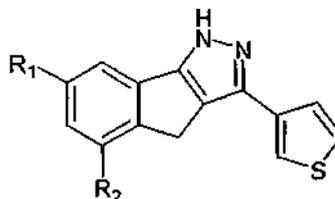
Ejemplo 291ácido 1-([3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]carbonil)-3-piperidincarboxílico

5 Una solución del Ejemplo 230 (106 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se trató con una mezcla 1:1 de hidróxido de lito acuoso 1 M y metanol (1 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 30 mg (29 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,51 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,82 (s a, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,8, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 394 (M+H)⁺.

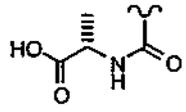
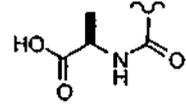
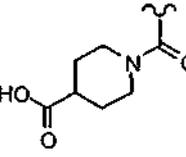
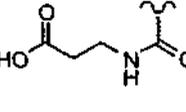
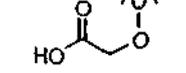
Ejemplo 292N-([7-([4-metil-1-piperazinil]carbonil-1-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]carbonil]glicina

20 Una solución del Ejemplo 207 (9 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar 4 mg (58 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,10-3,60 (m, 8H), 4,15 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,1, 3,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 466 (M+H)⁺.

25

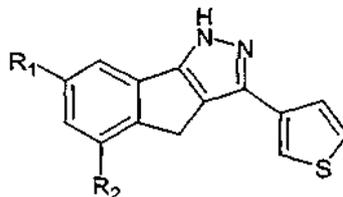


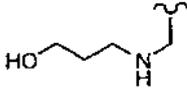
R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD)	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
Br		δ 4,05 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,53 (dd, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 416, 418 (M- H)	Ejemplo 293 (Ejemplo 292)
Br		δ 3,18 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 430, 432 (M- H)	Ejemplo 294 (Ejemplo 292)
H		δ 3,88 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺	Ejemplo 295 (Ejemplo 292)
H		δ 4,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 340 (M+H)	Ejemplo 296 (Ejemplo 292)

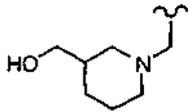
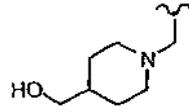
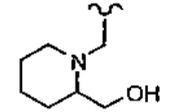
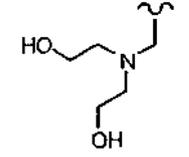
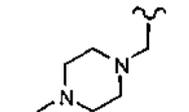
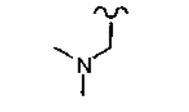
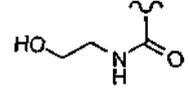
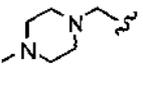
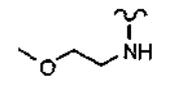
R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD)	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		δ 1,55 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,66 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H).	m/z 354 (M+H) ⁺	Ejemplo 297 (Ejemplo 292)
H		δ 1,55 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,66 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H).	m/z 354 (M+H) ⁺	Ejemplo 298 (Ejemplo 292)
H		δ 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 3,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,9 Hz, 1H).	m/z 394 (M+H) ⁺	Ejemplo 299 (Ejemplo 291)
H		δ 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H).	m/z 354 (M+H) ⁺	Ejemplo 300 (Ejemplo 292)
H		δ 3,81 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,76 (m, 1H).	m/z 313 (M+H) ⁺	Ejemplo 301 (Ejemplo 291)

Ejemplo 3022-(((7-((4-metil-1-piperazinil)metil)-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol-5-il)metil)amino)etano

5 A una solución del Ejemplo 207 (20 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió a una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0,23 ml, 0,23 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato potásico acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 4 mg (11 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,90 (s, 3H), 3,00-5,50 (m, 10H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), EM (IEN): m/z 424 (M+H)⁺.



R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,97 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H).	m/z 326 (M+H) ⁺	Ejemplo 303 (Ejemplo 302)

R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,33 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,92 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 11,1,6,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 11,1,4,7 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,7, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H).	m/z 366 (M+H) ⁺	Ejemplo 304 (Ejemplo 302)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,51 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H).	m/z 366 (M+H) ⁺	Ejemplo 305 (Ejemplo 302)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1,67 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H).	m/z 366 (M+H) ⁺	Ejemplo 306 (Ejemplo 302)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,43 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 4,02 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H).	m/z 356 (M+H) ⁺	Ejemplo 307 (Ejemplo 302)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,80-3,05 (m, 7H), 3,34 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H).	m/z 351 (M+H) ⁺	Ejemplo 308 (Ejemplo 302)
H		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 2,98 (s, 6H), 3,98 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,80 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H).	m/z 296 (M+H) ⁺	Ejemplo 309 (Ejemplo 302)
H		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H).	m/z 326 (M+H) ⁺	Ejemplo 310 (Ejemplo 302)
		(500 MHz, CD ₃ OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,30-2,70 (m, 8H), 3,39 (s, 2H), 3,51 (s a, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 2,9, 1,2 Hz, 1H).	m/z 424 (M+H) ⁺	Ejemplo 311 (Ejemplo 302)

Ejemplo 3122-(4-metil-1-piperazinil)-N-[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]acetamida

5 A una solución del Ejemplo 270 (8 mg, 0,017 mmol) en etanol (1 ml) se añadió 1-metilpiperazina (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se recristalizó en metanol para proporcionar 4 mg (51 %) del producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,41 (s, 3H), 2,60-2,85 (m, 8H), 3,30 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 394 (M+H)⁺.

10

775263.0 Ejemplo 3132-(4-metil-1-piperazinil)-N-(3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il]acetamida

15 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 312, sustituyendo el Ejemplo 270 por el Ejemplo 290 para proporcionar 26 mg (99 %) del producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,38 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 524 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 3146-bromo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

25 A una mezcla de una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (6,83 g, 284,8 mmol) y formiato de etilo (24,2 ml, 284,8 mmol) en benceno (100 ml) a aproximadamente 0 °C se añadió una solución de 5-bromo-1-indanona (30,0 g, 142,4 mmol) en benceno (100 ml) durante aproximadamente 90 minutos. Después, la reacción se agitó durante aproximadamente 17 horas mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. El precipitado que se formó, se recogió por filtración y se disolvió en etanol (600 ml). A esta solución se añadió monohidrato de hidrazina (17 ml, 350,5 mmol) y ácido acético (19,2 ml, 335,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI- NH₃): *m/z* 235.237 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 31535 7-bromo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 314, sustituyendo 5-bromo-1-indanona por el Ejemplo 3 para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 235, 237 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 3161,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carbaldehído

45 A una solución del Ejemplo 314 (9,0 g, 38,3 mmol) en tetrahydrofurano (200 ml) a aproximadamente -78 °C se añadió lentamente una solución 1,9 M de fenilitio en ciclohexano/éter dietílico (50,4 ml, 95,7 mmol), seguido de una solución 1,4 M de sec- butil-litio en ciclohexano (68,4 ml, 95,7 mmol). La reacción se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 30 minutos antes de añadir *N,N*-dimetilformamida (23,7 ml, 30,6 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,76 (s, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 10,0 (s, 1H).

50

55 Ejemplo 3171,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-carbaldehído

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 316, sustituyendo el Ejemplo 314 por el Ejemplo 315 para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 185 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 3183-yodo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-carbaldehído

65 Una solución del Ejemplo 316 (2,13 g, 11,6 mmol) y *N*-yodosuccinimida (3,13 g, 13,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (45 ml) se calentó a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se concentró a alto vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 309 (M-H)⁻.

Ejemplo 319

3-yodo-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-carbaldehído

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 318, sustituyendo el Ejemplo 316 por el Ejemplo 317 para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 309 (M-H)⁻.

Ejemplo 320

3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-carbaldehído

Una mezcla del Ejemplo 319 (930 mg, 3,0 mmol), ácido 3-tienilborónico (384 mg, 3,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (240 mg, 0,21 mmol) y bicarbonato sódico (630 mg, 7,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (18 ml) y agua (6 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un vial de proceso de paredes gruesas, en un sintetizador de microondas, a aproximadamente 160 °C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente para proporcionar 240 mg (30 %) del producto deseado. EM (IEN): m/z 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

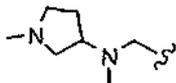
4-{[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il]metil}-1-piperazinecarbaldehído

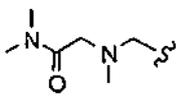
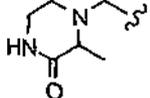
Una mezcla del Ejemplo 320 (67 mg, 0,25 mmol), 1-piperazincarboxaldehído (114 mg, 1,0 mmol) y ácido acético (60 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (210 mg, 1,0 mmol), seguido de metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 54 mg (37 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,00-3,50 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), EM (IEN): m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 322

N,N-dimetil-1-([3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il]metil)-3-pirrolidinamina

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 321, sustituyendo 1-piperazincarboxaldehído por 3-(dimetilamino)pirrolidina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar 64 mg (70 %) del producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,77 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 3H), 3,64 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), EM (IEN): m/z 365 (M+H)⁺.

Número de Ejemplo	R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
323		δ 2,40 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,10-3,85 (m, 5H), 3,88 (s, 2H), 4,36 (s a, 2H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H).	m/z 365 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 321

Número de Ejemplo	R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
324		δ 2,79 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H).	<i>m/z</i> 367 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 321
325		δ 1,62 (m, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 8,40 (s a, 1H).	<i>m/z</i> 365 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 321

Ejemplo 3265-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tiofenocarbaldehído

5 A una solución del Ejemplo 146 (10,4 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió lentamente a una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (83,0 ml, 207,1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora antes de añadir gota a gota una solución de *N,N*-dimetilformamida (16,0 ml, 207,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml).
 10 Después de agitar durante aproximadamente 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico al 10 % (244 ml) y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (APCI): *m/z* 378 (M)⁺.

Ejemplo 3275-(7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tiofenocarbaldehído

20 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 326, sustituyendo el Ejemplo 146 por el Ejemplo 138 para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 32825 4-{6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tiofenocarbaldehído

Una solución del Ejemplo 148 (6,25 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió hidruro sódico (870 mg, 21,8 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 5 minutos, la mezcla se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió lentamente una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (8,7 ml, 21,8 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora antes de añadir gota a gota una solución de *N,N*-dimetilformamida (11,3 ml, 145,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar durante aproximadamente 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico al 10 % (244 ml) y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con carbonato potásico y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (5:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 32940 4-(7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tiofenocarbaldehído

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 328, sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 149 para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 330N-metil-5-(6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida

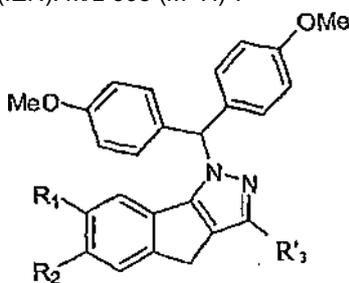
50 Al Ejemplo 147 (50 mg, 0,116 mmol) en metilamina (12 ml) se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,2 mg, 0,006 mmol) y la mezcla se carboniló a 3.450,000 Pa (500 psi) y a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se

concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 44 mg (51 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 4,03 (s a, 2H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,50 (c, J = 4,6 Hz, 1H), EM (IEN): m/z 408 (M+H) $^+$.

Ejemplo 331

5- $\{$ 1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il $\}$ -2-tiofenecarbaldehído

A 4,4'-dimetoxibenzhidrol (5,62 g, 23,0 mmol) se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (20,1 ml, 276 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora. La solución se enfrió, se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (50 ml). Después, esta solución se añadió a una solución del Ejemplo 326 (5,3 g, 14,0 mmol) y trietilamina (5,9 ml, 42,0 mmol) en tetrahydrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 $^{\circ}$ C durante aproximadamente 2,5 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 605 (M+H) $^+$.



Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
332		H		m/z 605 (M+H) $^+$	Ejemplo 331
333	H			m/z 605 (M+H) $^+$	Ejemplo 331
334		H		m/z 605 (M+H) $^+$	Ejemplo 331

Ejemplo 335

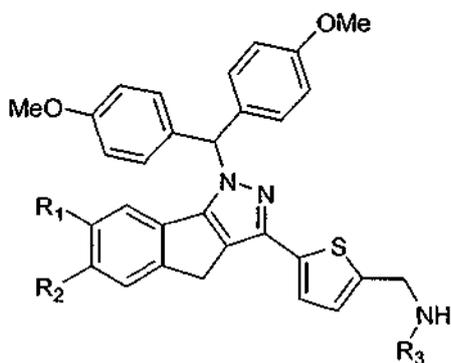
5- $\{$ 1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il $\}$ -2-tiofenecarbaldehído

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 57, sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 331 para proporcionar el Ejemplo 335. EM (IEN): m/z 573 (M+H) $^+$.

Ejemplo 336

N- $\{$ 5- $\{$ 1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il $\}$ -2-tienil)metil-N-metilamina

A una solución del Ejemplo 331 (1,2 g, 2,0 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) se añadió a una solución 2 M de metilamina en tetrahydrofurano (5 ml) y ácido acético (0,6 ml, 10 mmol). Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,25 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 620 (M+H) $^+$.



Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
337	H		Et	m/z 634 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
338	H			m/z 648 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
339	H			m/z 648 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
340	H			m/z 646 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
341	H			m/z 662 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
342	H			m/z 676 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
343	H			m/z 664 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
344	H		Me	m/z 588 (M+H) ⁺	Ejemplo 336
345		H	Me	m/z 620 (M+H) ⁺	Ejemplo 336

5 Ejemplo 3463-(5-[(metoxiamino)metil]-2-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 Al Ejemplo 331 (1,2 g, 2,0 mmol) en metanol (5 ml) se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,42 g, 5,0 mmol) y piridina (0,43 ml, 5,4 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a

aproximadamente 0 °C, se añadió complejo de borano-piridina (0,8 ml, 7,0 mmol), seguido de ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (5:1) + hidróxido de amonio al 2 % como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 410 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 3475-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tiofenocarbaldehídoN-fenilsemicarbazona

10 A una solución del Ejemplo 331 (60 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 4-fenilsemicarbazida (19 mg, 0,12 mmol) y acetato potásico (1 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. El disolvente se concentró al vacío y al residuo se añadió a una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 10 mg (12 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,68 (s a, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), EM (IEN): m/z 512 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 348O-benciloxima de 5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tiofenocarbaldehído

25 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 347, sustituyendo 4-fenilsemicarbazida por O-bencilhidroxilamina para proporcionar 17 mg (21 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,76 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s a, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), EM (IEN): m/z 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 349ácido ((R(1E)-5-(1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metilen)amino)oxi)acético

35 Una mezcla del Ejemplo 331 (175 mg, 0,23 mmol), hemiclrorhidrato del ácido (aminoxi)acético (52 mg, 0,23 mmol) y acetato potásico (22 mg, 0,23 mmol) en una mezcla 1:1:1 de agua/metanol/1,4-dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 678 (M+H)⁺.

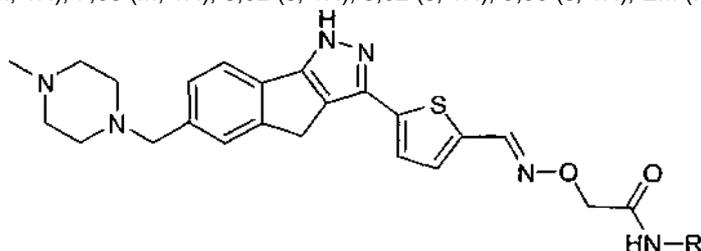
40

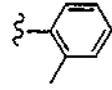
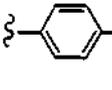
Ejemplo 350N-(3-metilfenil)-2-((r(1E)-5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metilen)amino)oxi)acetamida

45

50 A una solución del Ejemplo 349 (70 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (3 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,5 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20 mg, 0,15 mmol), *m*-toluidina (22 µl, 0,2 mmol) y *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-metil poliestireno (1,0 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 12 mg (15 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,28 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,90 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), EM (IEN): m/z 541 (M+H)⁺.

55



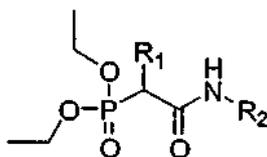
Número de Ejemplo	R	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
351		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).	m/z 541 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 350
352		(500 MHz, CDCl ₃) δ 2,10-2,60 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,57 (s a, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).	m/z 541 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 350

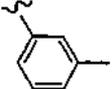
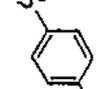
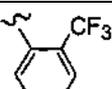
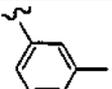
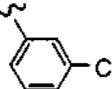
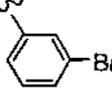
Ejemplo 353

2-[(2-metilfenil)amino]-2-oxoetilfosfonato de dietilo

5 Una solución de ácido dietilfosfonoacético (250 mg, 1,27 mmol), o-toluidina (136 µl, 1,27 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (610 mg, 1,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,81 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 hora. La reacción se interrumpió con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, J = 6,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,08 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 4,16-4,26 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,51 (s a, 1H).

15



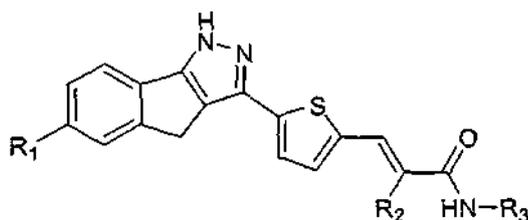
Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	Procedimiento de Referencia
354	H		δ 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,02 (d, J = 20,0 Hz, 2H), 4,14-4,24 (m, 4H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 8,66 (s a, 1H).	Ejemplo 353
355	H		δ 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,02 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 4,14-4,23 (m, 4H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,62 (s a, 1H).	Ejemplo 353
356	Me		δ 1,32-1,38 (m, 6H), 1,49-1,54 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,01-3,10 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,88 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H).	Ejemplo 353
357	Me		δ 1,36-1,40 (m, 6H), 1,46-1,51 (m, 3H), 3,09-3,18 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,68 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,49 (s a, 1H).	Ejemplo 353
358	Me		δ 1,31-1,37 (m, 6H), 1,46-1,51 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,99-3,08 (m, 1H), 4,13-4,21 (m, 4H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,78 (s a, 1H).	Ejemplo 353
359	Me		δ 1,33-1,38 (m, 6H), 1,45-1,50 (m, 3H), 3,03-3,12 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 4H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 9,11 (s a, 1H).	Ejemplo 353
360	Me		δ 1,33-1,38 (m, 6H), 1,44-1,49 (m, 3H), 3,03-3,12 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 4H), 7,08 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 9,28 (s a, 1H).	Ejemplo 353

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	Procedimiento de Referencia
361	Me		δ 1,32-1,39 (m, 6H), 1,46-1,51 (m, 3H), 3,01-3,10 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 4H), 7,52 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 9,30 (s, 1H).	Ejemplo 353
362	Me		δ 1,32-1,38 (m, 6H), 1,49-1,54 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 4H), 6,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H).	Ejemplo 353
363	Me		δ 1,32-1,38 (m, 6H), 1,49-1,54 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,01-3,10 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 4H), 6,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).	Ejemplo 353

Ejemplo 364

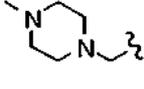
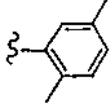
(2E)-(2-metilfenil)-3-(5-(6-[(4-metil-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)acrilamida

5 A una solución del Ejemplo 353 (235 mg, 0,825 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución 2 M de diisopropilamida de litio en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (0,83 ml, 1,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos y después se añadió una solución del Ejemplo 331 (100 mg, 0,165 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con a una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5 ml) durante aproximadamente 2 horas, después la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetoniitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 16 mg (16 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,77 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 510 (M+H)⁺.



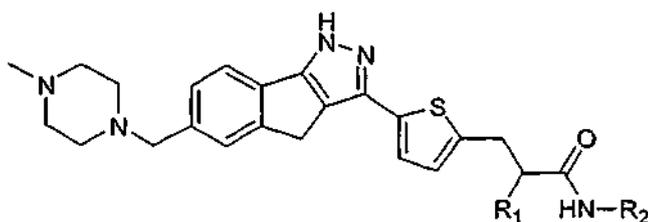
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,31 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,62 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,69 (m, 2H), 7,75 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H).	<i>m/z</i> 510 (M+H) ⁺	Ejemplo 365 (Ejemplo 364)
	H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,60 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H).	<i>m/z</i> 510 (M+H) ⁺	Ejemplo 366 (Ejemplo 364)

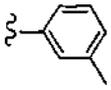
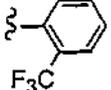
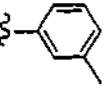
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,59 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).	m/z 478 (M+H) ⁺	Ejemplo 367 (Ejemplo 364)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 7,14 (m 1H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 9,47 (s, 1H).	m/z 524 (M+H) ⁺	Ejemplo 368 (Ejemplo 364)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 4,02 (s a, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).	m/z 578 (M+H) ⁺	Ejemplo 369 (Ejemplo 364)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (s a, 2H), 6,90 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).	m/z 524 (M+H) ⁺	Ejemplo 370 (Ejemplo 364)
	Me		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H).	m/z 544 (M) ⁺	Ejemplo 371 (Ejemplo 364)
	Me		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 4,05 (s a, 2H), 7,25-7,72 (m, 9H), 8,03 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H).	m/z 588, 590 (M+H) ⁺	Ejemplo 372 (Ejemplo 364)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,62 (s a, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,08 (m, 4H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H).	m/z 578 (M+H) ⁺	Ejemplo 373 (Ejemplo 364)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,28 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,17 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,94 (s a, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 10,29 (s, 1H).	m/z 538 (M+H) ⁺	Ejemplo 374 (Ejemplo 364)

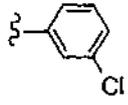
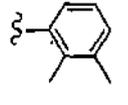
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	Me		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,17 (s, 3H), 3,82 (s a, 4H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,38 (d, = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 3H), 9,41 (s, 1H).	<i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺	Ejemplo 375 (Ejemplo 364)

Ejemplo 376N-(2-metilfenil)-3-(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)propanamida

5 A una solución del Ejemplo 364 (10 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono activado (30 mg) y formiato de amonio (120 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 3 mg (4 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3H), 2,75 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,17 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 512 (M+H)⁺.



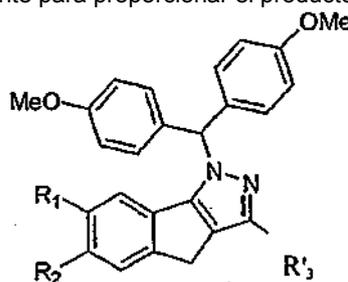
Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
377	H		δ 2,27 (s, 3H), 2,71 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,15 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 6,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).	<i>m/z</i> 512 (M+H) ⁺	Ejemplo 376
378	Me		δ 1,20 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,85-2,96 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 6,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 10,33 (s, 1H).	<i>m/z</i> 580 (M+H) ⁺	Ejemplo 376
379	Me		δ 1,18 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,91 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,68 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H).	<i>m/z</i> 526 (M+H) ⁺	Ejemplo 376

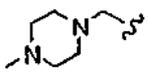
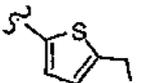
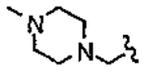
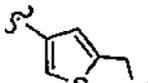
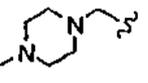
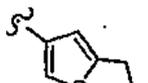
Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
380	Me		δ 1,18 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,68 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 6,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 9,94 (s, 1H).	<i>m/z</i> 546 (M) ⁺	Ejemplo 376
381	Me		δ 1,21 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 6,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H).	<i>m/z</i> 540 (M+H) ⁺	Ejemplo 376

Ejemplo 382

(5-(1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienilo)metanol

5 A una solución del Ejemplo 331 (8,5 g, 14,1 mmol) en metanol (150 ml) y tetrahidrofurano (80 ml) se añadió borohidruro sódico (530 mg, 14,1 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): *m/z* 607 (M+H)⁺.



R ₁	R ₂	R ₃	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		<i>m/z</i> 607 (M+H) ⁺	Ejemplo 383 (Ejemplo 382)
H			<i>m/z</i> 607 (M+H) ⁺	Ejemplo 384 (Ejemplo 382)
	H		<i>m/z</i> 607 (M+H) ⁺	Ejemplo 385 (Ejemplo 382)

Ejemplo 386

(5-{7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienilo)metanol

20 Una suspensión del Ejemplo 382 (61 mg, 0,10 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 32 mg (44 %) del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,00 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 381

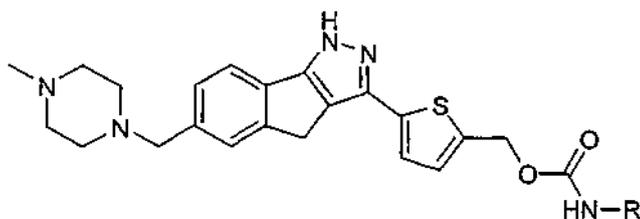
(M+H)⁺.Ejemplo 3875 (4-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metanol

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 386, sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 384 para proporcionar 14 mg (23 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,15-2,50 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,56 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), EM (IEN): m/z 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 38815 2-metilfenilcarbamato de (5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metilo

A una solución del Ejemplo 382 (120 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (0,8 ml) se añadió isocianato de o-tolilo (30 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 11 mg (7 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), EM (IEN): m/z 514 (M+H)⁺.

25



Número de Ejemplo	R	RMN ¹ H	EM (IEN):	Procedimiento de Referencia
389		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,82 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H).	m/z 514 (M+H) ⁺	Ejemplo 388
390		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H).	m/z 514 (M+H) ⁺	Ejemplo 388

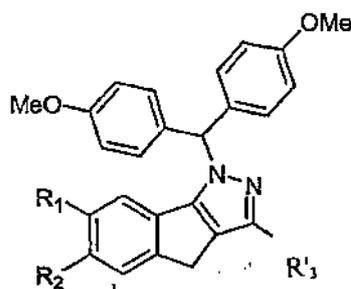
Ejemplo 391

30

3-[5-(azidometil)-2-tienil-1-1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Una solución del Ejemplo 382 (8,0 g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadieron lentamente, en la oscuridad, difenilfosforilazida (7,1 ml, 33,0 mmol), seguido de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (4,9 ml, 33,0 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. La mezcla se basificó mediante la adición de carbonato potásico y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 632 (M+H)⁺.

40



R ₁	R ₂	R ₃	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		m/z 632 (M+H) ⁺	Ejemplo 392 (Ejemplo 391)
H			m/z 632 (M+H) ⁺	Ejemplo 393 (Ejemplo 391)
	H		m/z 632 (M+H) ⁺	Ejemplo 394 (Ejemplo 391)

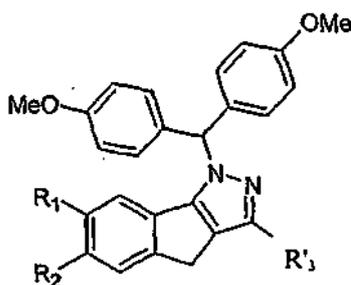
Ejemplo 395

5

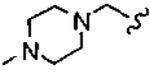
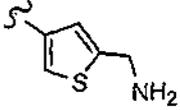
(5-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metilamina

A una solución del Ejemplo 391 (7,1 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió trifenilfosfina (4,4 g, 16,9 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C durante una noche. Se añadió agua (15,2 ml) y se continuó calentando a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua, se basificó mediante la adición de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el producto deseado. EM (IEN): m/z 606 (M+H)⁺.

15



R ₁	R ₂	R ₃	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		m/z 606 (M+H) ⁺	Ejemplo 396 (Ejemplo 395)
H			m/z 606 (M+H) ⁺	Ejemplo 397 (Ejemplo 395)

R ₁	R ₂	R' ₃	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H		<i>m/z</i> 606 (M+H) ⁺	Ejemplo 398 (Ejemplo 395)

Ejemplo 399(4-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metilamina

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 386, sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 397 para proporcionar 27 mg (3 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 4,32 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s a, 2H). EM (IEN): *m/z* 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 400N-(2-metilfenil)-N'-[(5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]urea

A isocianato de o-tolilo (20 mg, 0,11 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 395 (60,5 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (0,6 ml) y ácido clorhídrico al 37 % en etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 17 mg (20 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 401N-metoxi-N'-(2-metilfenil)-N'-[(5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]urea

A isocianato de o-tolilo (20 mg, 0,1 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 346 (41 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 6 mg (8 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 402N-[(5-{7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]-N'-fenilurea

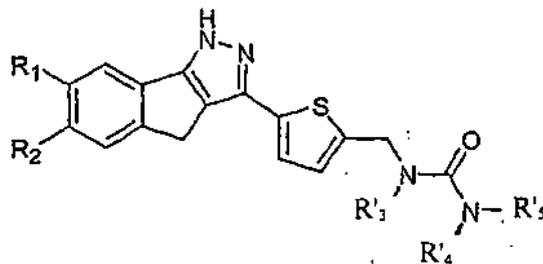
A isocianato de fenilo (13,1 mg, 0,11 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 396 (60,5 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 30 mg (36 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 403N-metil-N-(3-metilfenil)-N'-[(5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]urea

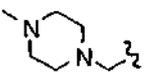
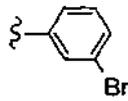
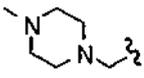
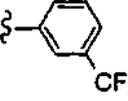
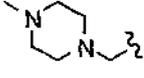
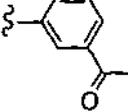
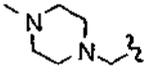
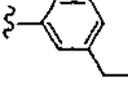
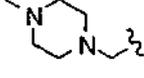
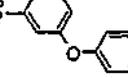
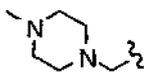
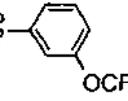
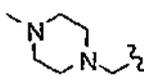
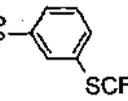
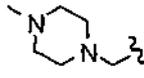
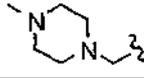
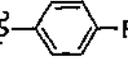
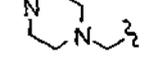
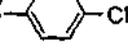
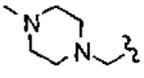
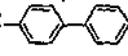
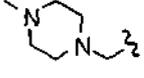
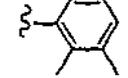
A una solución de N-metil-m-toluidina (15 mg, 0,12 mmol) y piridina (9,5 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió trifosgeno (12 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a aproximadamente -30 °C. La mezcla se agitó de

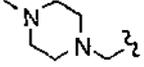
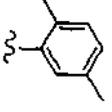
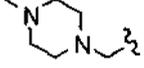
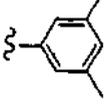
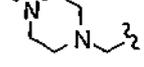
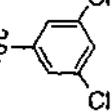
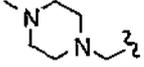
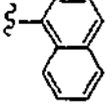
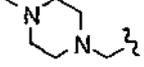
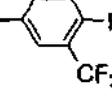
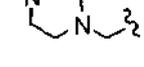
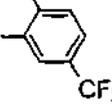
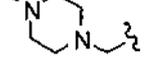
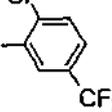
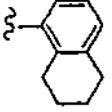
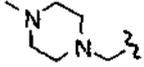
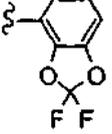
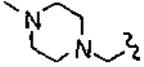
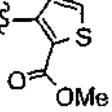
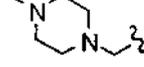
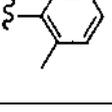
5 aproximadamente -30 °C a aproximadamente -10 °C durante aproximadamente 50 minutos antes de añadir piridina (12 mg, 0,15 mmol), seguido de una solución del Ejemplo 395 (61 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (0,6 ml) y ácido clorhídrico (0,7 ml, 37 % en etanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 29 mg (40 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,31 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05-3,45 (m, 8H), 3,15 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,95 (s a, 2H), 4,42 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 527 (M+H)⁺.

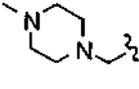
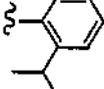
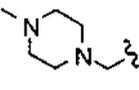
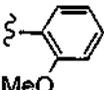
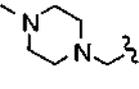
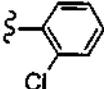
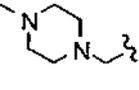
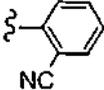
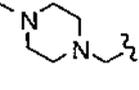
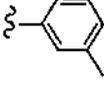
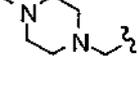
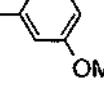
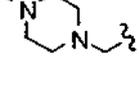
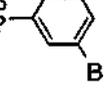
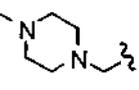
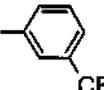
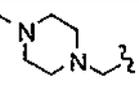
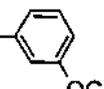
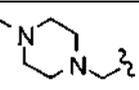
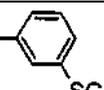
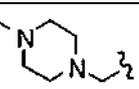
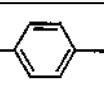
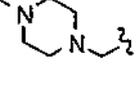
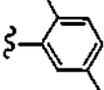
10

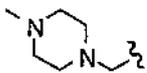
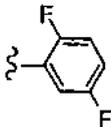
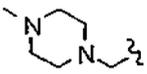
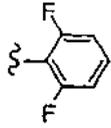
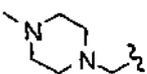
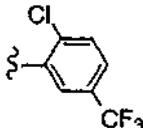
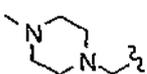
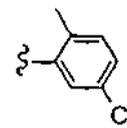
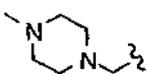
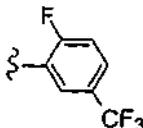
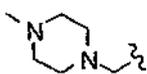
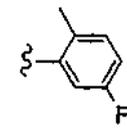
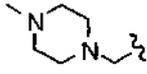
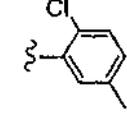
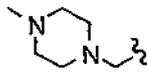
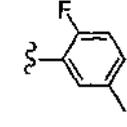
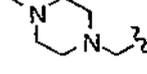
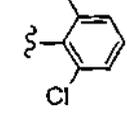
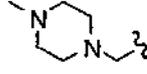
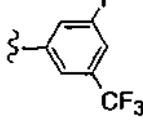


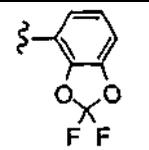
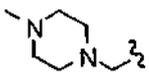
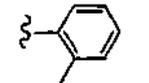
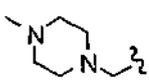
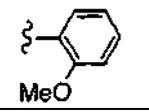
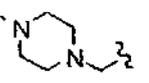
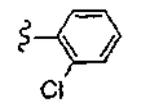
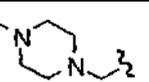
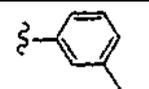
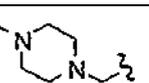
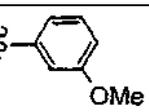
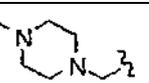
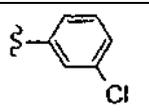
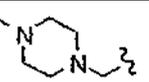
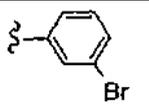
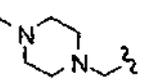
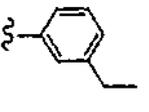
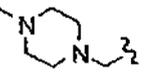
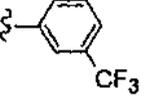
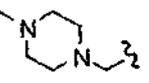
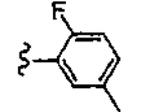
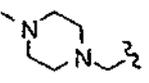
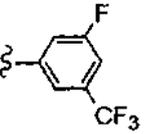
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H	H		<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 404 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 533 (M) ⁺	Ejemplo 405 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 577, 579 (M+H) ⁺	Ejemplo 406 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 567 (M+H) ⁺	Ejemplo 407 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 575 (M+H) ⁺	Ejemplo 408 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 409 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 533 (M) ⁺	Ejemplo 410 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H	H		<i>m/z</i> 577, 579 (M+H) ⁺	Ejemplo 411 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 567 (M+H) ⁺	Ejemplo 412 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 413 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 414 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 591 (M+H) ⁺	Ejemplo 415 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 583 (M+H) ⁺	Ejemplo 416 (Ejemplo 403)
H		H	H		<i>m/z</i> 599 (M+H) ⁺	Ejemplo 417 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 418 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 419 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 567 (M+H) ⁺	Ejemplo 420 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 575 (M+H) ⁺	Ejemplo 421 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 422 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		H	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 423 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 424 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 567 (M) ⁺	Ejemplo 425 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 549 (M+H) ⁺	Ejemplo 426 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 585 (M+H) ⁺	Ejemplo 427 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 585 (M+H) ⁺	Ejemplo 428 (Ejemplo 400)
H		H	H		<i>m/z</i> 601 (M) ⁺	Ejemplo 429 (Ejemplo 403)
H		H	H		<i>m/z</i> 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 430 (Ejemplo 403)
H		H	H		<i>m/z</i> 579 (M+H) ⁺	Ejemplo 431 (Ejemplo 403)
H		H	H		<i>m/z</i> 563 (M+H) ⁺	Ejemplo 432 (Ejemplo 403)
H		Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 433 (Ejemplo 400)

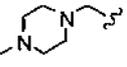
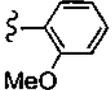
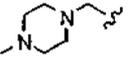
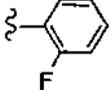
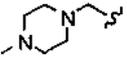
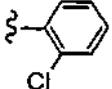
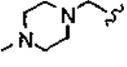
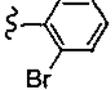
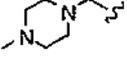
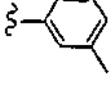
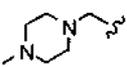
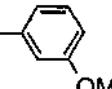
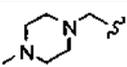
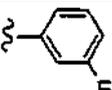
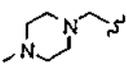
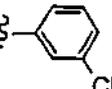
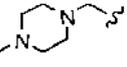
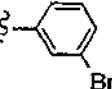
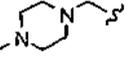
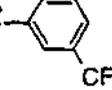
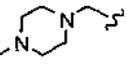
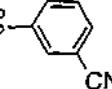
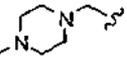
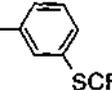
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		Me	H		<i>m/z</i> 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 434 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 435 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 547 (M) ⁺	Ejemplo 436 (Ejemplo 403)
H		Me	H		<i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺	Ejemplo 437 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 438 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 439 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 591, 593 (M+H) ⁺	Ejemplo 440 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 581 (M+H) ⁺	Ejemplo 441 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 597 (M+H) ⁺	Ejemplo 442 (Ejemplo 403)
H		Me	H		<i>m/z</i> 613 (M+H) ⁺	Ejemplo 443 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 444 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 445 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		Me	H		m/z 549 (M+H) ⁺	Ejemplo 446 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 549 (M+H) ⁺	Ejemplo 447 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 615 (M) ⁺	Ejemplo 448 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 561 (M+H) ⁺	Ejemplo 449 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 599 (M+H) ⁺	Ejemplo 450 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 545 (M+H) ⁺	Ejemplo 451 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 562 (M+H) ⁺	Ejemplo 452 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 545 (M+H) ⁺	Ejemplo 453 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 562 (M+H) ⁺	Ejemplo 454 (Ejemplo 400)
H		Me	H		m/z 599 (M+H) ⁺	Ejemplo 455 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H		Me	H		<i>m/z</i> 593 (M+H) ⁺	Ejemplo 456 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 457 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 557 (M+H) ⁺	Ejemplo 458 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 562 (M+H) ⁺	Ejemplo 459 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 460 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 557 (M+H) ⁺	Ejemplo 461 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 562 (M+H) ⁺	Ejemplo 462 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 605, 607 (M+H) ⁺	Ejemplo 463 (Ejemplo 400)
H		Et	H		(M+H) ⁺ <i>m/z</i> 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 464 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 595 (M+H) ⁺	Ejemplo 465 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 559 (M+H) ⁺	Ejemplo 466 (Ejemplo 400)
H		Et	H		<i>m/z</i> 613 (M+H) ⁺	Ejemplo 467 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H			H		m/z 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 468 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 571 (M+H) ⁺	Ejemplo 469 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 559 (M+H) ⁺	Ejemplo 470 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 471 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 571 (M+H) ⁺	Ejemplo 472 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 473 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 571 (M+H) ⁺	Ejemplo 474 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 555 (M+H) ⁺	Ejemplo 475 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 476 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 569 (M+H) ⁺	Ejemplo 477 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 557 (M+H) ⁺	Ejemplo 478 (Ejemplo 400)
H			H		m/z 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 479 (Ejemplo 400)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
H			H		<i>m/z</i> 569 (M+H) ⁺	Ejemplo 480 (Ejemplo 400)
H			H		<i>m/z</i> 583 (M+H) ⁺	Ejemplo 481 (Ejemplo 400)
H		MeO ^{wavy}	H		<i>m/z</i> 563 (M) ⁺	Ejemplo 482 (Ejemplo 401)
		MeO ^{wavy}	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 483 (Ejemplo 401)
H			H		<i>m/z</i> 571 (M+H) ⁺	Ejemplo 484 (Ejemplo 400)
H		Me	Me		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 485 (Ejemplo 403)
H		Me	H		<i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 486 (Ejemplo 400)
H		Me	H		<i>m/z</i> 559, 561 (M+H) ⁺	Ejemplo 487 (Ejemplo 400)
	H	H	H		<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 488 (Ejemplo 402)
	H	H	H		<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 489 (Ejemplo 402)
	H	H	H		<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 490 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 491 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 492 (Ejemplo 402)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 493 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 531 (M+H) ⁺	Ejemplo 494 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 547 (M) ⁺	Ejemplo 495 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 591, 593 (M+H) ⁺	Ejemplo 496 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 497 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 498 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 531 (M+H) ⁺	Ejemplo 499 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 547 (M) ⁺	Ejemplo 500 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 591, 593 (M+H) ⁺	Ejemplo 501 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 581 (M+H) ⁺	Ejemplo 502 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺	Ejemplo 503 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 613 (M+H) ⁺	Ejemplo 504 (Ejemplo 402)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 505 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 543 (M+H) ⁺	Ejemplo 506 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 531 (M+H) ⁺	Ejemplo 507 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 547 (M) ⁺	Ejemplo 508 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 591, 593 (M+H) ⁺	Ejemplo 509 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 581 (M+H) ⁺	Ejemplo 510 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 597 (M+H) ⁺	Ejemplo 511 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 538 (M+H) ⁺	Ejemplo 512 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 589 (M+H) ⁺	Ejemplo 513 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 605 (M+H) ⁺	Ejemplo 514 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 515 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 516 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 517 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 573 (M+H) ⁺	Ejemplo 518 (Ejemplo 402)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	EM (IEN):	Número de Ejemplo (Procedimiento de Referencia)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 573 (M+H) ⁺	Ejemplo 519 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 581 (M) ⁺	Ejemplo 520 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 581 (M) ⁺	Ejemplo 521 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 581 (M) ⁺	Ejemplo 522 (Ejemplo 402)
	H	Me	H		<i>m/z</i> 557 (M+H) ⁺	Ejemplo 523 (Ejemplo 402)

Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 404	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,51 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H).
Ejemplo 405	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,52 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 406	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,52 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 407	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,52 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 408	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,45 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H).
Ejemplo 409	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,49 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,90 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).
Ejemplo 410	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).
Ejemplo 411	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).
Ejemplo 412	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,54 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).
Ejemplo 413	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,55 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 414	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (t, J = 5 Hz, 3H), 2,78 (m, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,55 (c, J = 5 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 6,70 (t, J = 5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).
Ejemplo 415	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,75 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,47 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,26 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).
Ejemplo 416	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).
Ejemplo 417	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,49 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).
Ejemplo 418	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H).
Ejemplo 419	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).
Ejemplo 420	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,53 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 9,18 (s, 1H).
Ejemplo 421	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,58 (m, 8H), 8,78 (s, 1H).
Ejemplo 422	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,07 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).
Ejemplo 423	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,47 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,75 (s, 5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,67 (s, 1H).
Ejemplo 424	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,77 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).
Ejemplo 425	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,13 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).
Ejemplo 426	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,75 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,56 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,91 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).
Ejemplo 427	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).
Ejemplo 428	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,95 (s a, 2H), 4,53 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).
Ejemplo 429	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,75 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,76 (s a, 2H), 4,54 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).
Ejemplo 430	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (m, 3H).
Ejemplo 431	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,75 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (s a, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).
Ejemplo 432	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,60 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,61 (s a, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 9,32 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 433	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H).
Ejemplo 434	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,16 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H).
Ejemplo 435	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,13 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 436	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,13 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,09 (s a, 1H).
Ejemplo 437	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).
Ejemplo 438	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).
Ejemplo 439	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).
Ejemplo 440	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).
Ejemplo 441	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).
Ejemplo 442	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).
Ejemplo 443	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).
Ejemplo 444	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H).
Ejemplo 445	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,89 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H).
Ejemplo 446	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 4H), 4,74 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H).
Ejemplo 447	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).
Ejemplo 448	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,15 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
Ejemplo 449	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H).
Ejemplo 450	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,12 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H).
Ejemplo 451	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,90 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).
Ejemplo 452	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,30 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 4H), 4,70 (s, 2H), 6,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).
Ejemplo 453	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 454	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,12 (s, 1H).
Ejemplo 455	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 4H), 4,75 (s, 2H), 7,11 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 9,00 (s, 1H).
Ejemplo 456	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 4H), 4,70 (s, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,32 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).
Ejemplo 457	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).
Ejemplo 458	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7 Hz, 1H).
Ejemplo 459	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H).
Ejemplo 460	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).
Ejemplo 461	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 5H), 3,88 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H).
Ejemplo 462	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).
Ejemplo 463	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).
Ejemplo 464	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,58 (c, J = 7 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,82 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).
Ejemplo 465	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).
Ejemplo 466	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,08 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).
Ejemplo 467	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,95 (s, 1H).
Ejemplo 468	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H).
Ejemplo 469	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,91 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 470	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,36 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).
Ejemplo 471	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).
Ejemplo 472	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,35 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 3,87 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 473	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,20 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).
Ejemplo 474	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s a, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 475	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,1 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).
Ejemplo 476	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,81 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,77 (s a, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (m, J = 5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H).
Ejemplo 477	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).
Ejemplo 478	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).
Ejemplo 479	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,88 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,85 (s, 1H).
Ejemplo 480	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,92 (d, J = 8 Hz, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).
Ejemplo 481	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,90 (d, J = 8 Hz, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H).
Ejemplo 482	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,13 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).
Ejemplo 483	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H).
Ejemplo 484	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,78 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).
Ejemplo 485	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 11H), 3,11 (s, 3H), 3,73 (s a, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,83 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H).
Ejemplo 486	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).
Ejemplo 487	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,09 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).
Ejemplo 488	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H).
Ejemplo 489	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).
Ejemplo 490	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (2, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,29 (m, 4H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).
Ejemplo 491	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

ES 2 551 293 T3

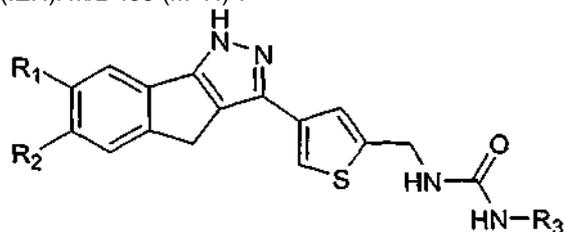
Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 492	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, 3,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,8 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).
Ejemplo 493	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,70 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,13 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
Ejemplo 494	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).
Ejemplo 495	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,12 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).
Ejemplo 496	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).
Ejemplo 497	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 4H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).
Ejemplo 498	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 5H), 3,89 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).
Ejemplo 499	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,77 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,51 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).
Ejemplo 500	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).
Ejemplo 501	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).
Ejemplo 502	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).
Ejemplo 503	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,41 (d, J = 9,1, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).
Ejemplo 504	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).
Ejemplo 505	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).
Ejemplo 506	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).
Ejemplo 507	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).
Ejemplo 508	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).
Ejemplo 509	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).
Ejemplo 510	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,85 (s, 1H).
Ejemplo 511	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,70 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 3H), 8,66 (s, 1H).
Ejemplo 512	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,95 (s, 1H).

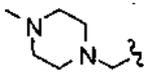
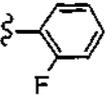
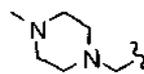
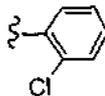
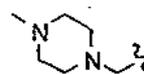
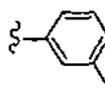
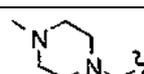
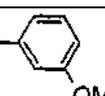
Número de Ejemplo	RMN ¹ H
Ejemplo 513	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,63 (m, 5H), 8,56 (s, 1H).
Ejemplo 514	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).
Ejemplo 515	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,8, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).
Ejemplo 516	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).
Ejemplo 517	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,23 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).
Ejemplo 518	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 2,8, 8,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H).
Ejemplo 519	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,13 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
Ejemplo 520	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).
Ejemplo 521	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).
Ejemplo 522	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 8,81 (s, 1H).
Ejemplo 523	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

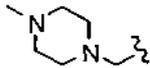
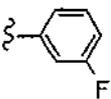
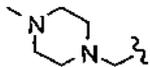
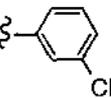
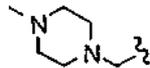
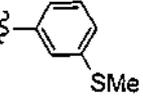
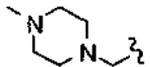
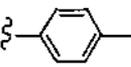
Ejemplo 524

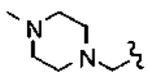
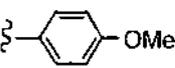
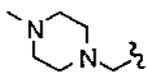
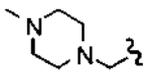
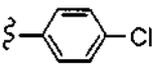
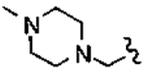
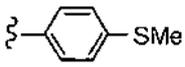
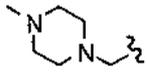
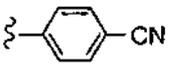
N-[(4-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]-N'-fenilurea

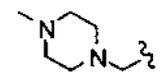
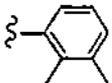
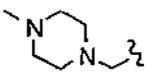
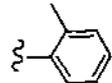
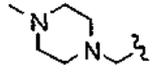
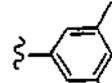
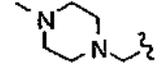
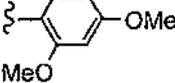
5 A isocianato de fenilo (13,1 mg, 0,11 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 397 (60,5 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en etanol (1 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 50 % (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 30 mg (36 %) del producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), EM (IEN): m/z 499 (M+H)⁺.

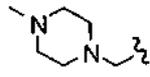
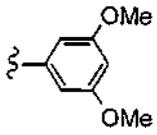
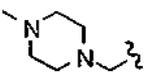
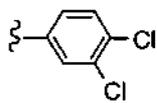
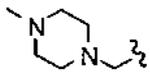
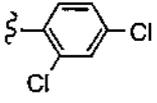
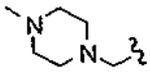
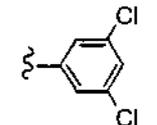
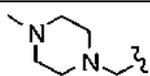


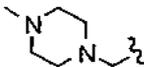
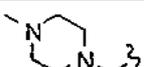
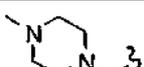
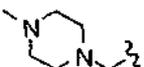
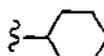
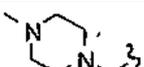
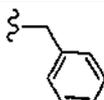
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 525 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 533 (M) ⁺	Ejemplo 526 (Ejemplo 524)
H			δ 2,25 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).	<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 527 (Ejemplo 524)
H			δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (d, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,49 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).	<i>m/z</i> 529 (M+H) ⁺	Ejemplo 528 (Ejemplo 524)

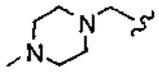
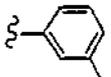
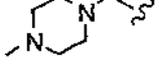
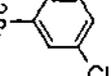
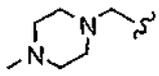
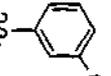
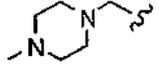
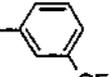
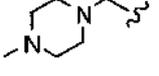
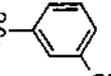
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,25 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H).	<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 529 (Ejemplo 524)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).	<i>m/z</i> 533 (M) ⁺	Ejemplo 530 (Ejemplo 524)
H			δ 2,43 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).	<i>m/z</i> 545 (M+H) ⁺	Ejemplo 531 (Ejemplo 524)
H			δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).	<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺	Ejemplo 532 (Ejemplo 524)

R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).	<i>m/z</i> 529 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 533 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).	<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 534 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).	<i>m/z</i> 533 (M) ⁺ .	Ejemplo 535 (Ejemplo 524)
H			δ 2,42 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).	<i>m/z</i> 545 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 536 (Ejemplo 524)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (m, 6H), 9,26 (s, 1H).	<i>m/z</i> 524 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 537 (Ejemplo 524)

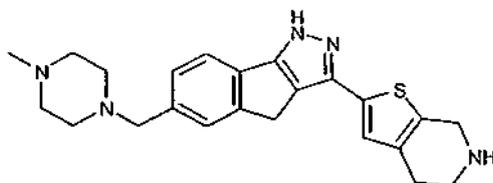
R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 2,09 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).	<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 538 (Ejemplo 524)
H			δ 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).	<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 539 (Ejemplo 524)
H			δ 2,20 (s, 6H), 2,77 (m, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,71 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).	<i>m/z</i> 527 (M+H) ⁺	Ejemplo 540 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,81 (s, 5H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,44 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 559 (M+H) ⁺	Ejemplo 541 (Ejemplo 524)

R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,09 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).	<i>m/z</i> 559 (M+H) ⁺	Ejemplo 542 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (m, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H).	<i>m/z</i> 567 (M) ⁺	Ejemplo 543 (Ejemplo 524)
H			δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).	<i>m/z</i> 567 (M) ⁺	Ejemplo 544 (Ejemplo 524)
H			δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H).	<i>m/z</i> 567 (M) ⁺	Ejemplo 545 (Ejemplo 524)
H			δ 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,04 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,97 (s a, 1H), 6,44 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺	Ejemplo 546 (Ejemplo 524)

R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
H			δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,00 (s a, 1H), 6,43 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 547 (Ejemplo 524)
H			δ 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,69 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 548 (Ejemplo 524)
H			δ 1,31 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,01 (s a, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 491 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 549 (Ejemplo 524)
H			δ 1,14 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (m, 2H).	<i>m/z</i> 505 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 550 (Ejemplo 524)
H			δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,25 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 4,4 Hz, 2H), .52 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (m, 2H).	<i>m/z</i> 513 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 551 (Ejemplo 524)

R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
	H		δ 2,25 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).	<i>m/z</i> 513 (M+H).	Ejemplo 552 (Ejemplo 402)
	H		δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).	<i>m/z</i> 533 (M) ⁺ .	Ejemplo 553 (Ejemplo 402)
	H		δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).	<i>m/z</i> 577, 579 (M+H) ⁺	Ejemplo 554 (Ejemplo 402)
	H		δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).	<i>m/z</i> 567 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 555 (Ejemplo 402)
	H		δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,95 (bs 2H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,97 (s, 1H).	<i>m/z</i> 524 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 556 (Ejemplo 402)

R ₁	R ₂	R ₃	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
	H		δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).	<i>m/z</i> 567 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 557 (Ejemplo 402)



Ejemplo 558

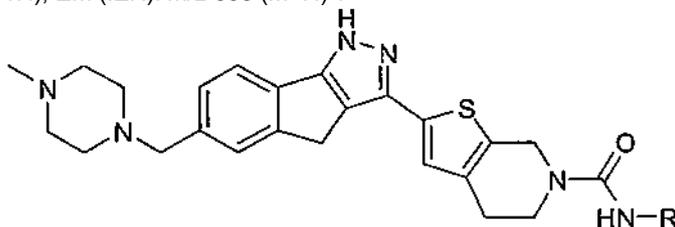
5 6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(4.5.6.7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

A una solución del Ejemplo 176 (100 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (760 µl, 9,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 90 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como la fase móvil para proporcionar el Ejemplo 558. EM (IEN): *m/z* 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 559

15 N-(2-metoxifenil)-2-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxamida

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 402, sustituyendo el Ejemplo 396 por el Ejemplo 558 y isocianato de fenilo por isocianato de 2-metoxifenilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como la fase móvil para proporcionar 32 mg (36 %) del Ejemplo 559. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,17 (s, 3H), 2,25-3,45 (m, 8H), 2,76 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,72 (s a, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 555 (M+H)⁺.



25

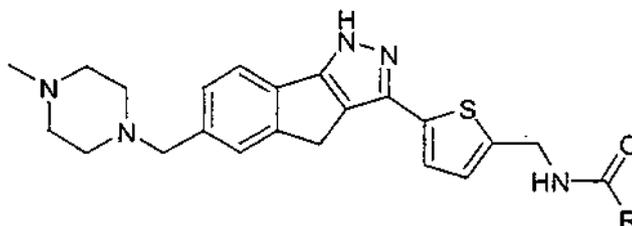
R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 2,76 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).	<i>m/z</i> 525 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 560 (Ejemplo 402)	27 mg (20 %)
	δ 2,17 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).	<i>m/z</i> 539 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 561 (Ejemplo 402)	60 mg (43 %)

R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 2,26 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,95 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H).	<i>m/z</i> 539 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 562 (Ejemplo 402)	55 mg (31 %)
	δ 2,76 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).	<i>m/z</i> 555 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 563 (Ejemplo 402)	46 mg (32 %)
	δ 2,78 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).	<i>m/z</i> 593 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 564 (Ejemplo 402)	117 mg (78 %)
	δ 2,23 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).	<i>m/z</i> 539 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 565 (Ejemplo 402)	58 mg (41 %)
	δ 2,75 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,84 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H).	<i>m/z</i> 555 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 566 (Ejemplo 402)	54 mg (38 %)
	δ 2,03 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8H), 2,76 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,71 (s a, 2H), 6,96-7,13 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).	<i>m/z</i> 553 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 567 (Ejemplo 559)	47 mg (53 %)
	δ 2,21 (s, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).	<i>m/z</i> 553 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 568 (Ejemplo 402)	72 mg (50 %)

Ejemplo 5695 N-(2-metoxifenil)-2-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-4,7-dihidrotienof[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxamida

Una mezcla de ácido o-toluico (15 mg, 0,11 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (240 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilacetamida/diclorometano (1:1) (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 min. Se añadió el ejemplo 395 (58 mg, 0,095 mmol) en diclorometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (0,6 ml), se añadió una solución al 37 % de ácido clorhídrico en etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 34 mg (49 %) del Ejemplo 569 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 6H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,96 (t, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): m/z 498 (M+H)⁺.



R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cantidad obtenida (rendimiento)
	δ 2,38 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5 Hz, 1H)	m/z 498 (M+H) ⁺	Ejemplo 570 (Ejemplo 569)	41 mg (60 %)
	δ 2,38 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 9,09 (t, J = 5 Hz, 1H).	m/z 498 (M+H) ⁺	Ejemplo 571 (Ejemplo 569)	49 mg (71 %)
	δ 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,44 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 5 Hz, 1H).	m/z 512 (M+H) ⁺	Ejemplo 572 (Ejemplo 569)	52 mg (74 %)
	δ 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,44 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 5 Hz, 1H).	m/z 512 (M+H) ⁺	Ejemplo 573 (Ejemplo 569)	54 mg (77 %)
	δ 2,26 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,44 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,26 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 5 Hz, 1H).	m/z 512 (M+H) ⁺	Ejemplo 574 (Ejemplo 569)	52 mg (74 %)

5

Ejemplo 575

2-[(5-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-il)metil]-amino}-2-oxoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo

10

A una solución del Ejemplo 396 (320 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió sucesivamente N-(t-butoxicarbonil)sarcosina (125 mg, 0,66 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (253 mg, 1,32 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (32 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol + hidróxido de amonio al 1 % (10:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 575. EM (DCI- NH₃): m/z 777 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 576

N²-metil-N¹-[(5-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]glicinamida

20

A una solución del Ejemplo 575 (310 mg, 0,40 mmol) en diclorometano se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,31 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Se añadió gota a gota trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal

25

de 40 ml/minuto para proporcionar 219 mg (60 %) del Ejemplo 576 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,59 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,95 (s a, 2H), 4,55 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,77 (s a, 1H), 9,08 (t, J = 8,1 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 451 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 5771-metil-3-[(5-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindenol[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]-2,4-imidazolidindiona

10 A una solución del Ejemplo 576 (60 mg, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió trietilamina (46 µl, 0,331 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (13,4 mg, 0,083 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para
15 proporcionar 18 mg (33 %) del Ejemplo 577 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,08 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 477 (M+H)⁺.

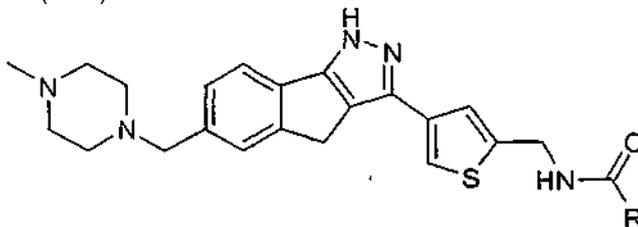
20

Ejemplo 5782-metil-N-[(4-(6-[(4-metil-1-perazinil)metil]-1,4-dihidroindenol[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]benzamida

25 A 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometil poliestireno (78 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (6,9 mg, 0,056 mmol), seguido de una solución de ácido o-toluico (19 mg, 0,141 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos y después se añadió una solución de 1,3-diisopropilcarbodiimida (53 mg, 0,423 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas, los disolventes se recogieron por filtración y la resina se lavó con
30 *N,N*-dimetilacetamida y diclorometano. Después, a la resina se le añadió una solución del Ejemplo 397 (34 mg, 0,056 mmol) y trietilamina (13 µl, 0,094 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 55 °C durante una noche. La resina se recogió por filtración y al filtrado se añadió metilisocianato de poliestireno (117,5 mg, 0,188 mmol) y metanol (1 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min, después la resina se recogió por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
35 aproximadamente 4 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 21 mg (45 %) del Ejemplo 578 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

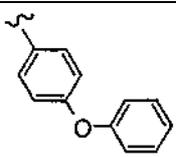
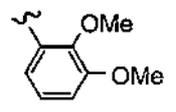
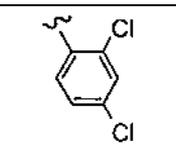
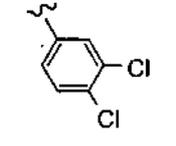
40

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s a, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 498 (M+H)⁺.



45

R	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 2,37 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 9,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 498 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 579 (Ejemplo 578)	23 mg (86 %)
	δ 2,36 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,74 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 9,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 498 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 580 (Ejemplo 578)	19 mg (74 %)

R	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,06 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 9,15 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 574 (M-H) ⁺ .	Ejemplo 581 (Ejemplo 578)	24 mg (77 %)
	δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 5H), 3,83 (s, 5H), 4,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 544 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 582 (Ejemplo 578)	22 mg (76 %)
	δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,71 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 9,20 (t, J = 6,1 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 552 (M) ⁺ .	Ejemplo 583 (Ejemplo 578)	16 mg (56 %)
	δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,68 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 552 (M) ⁺ .	Ejemplo 584 (Ejemplo 578)	11 mg (39 %)

Ejemplo 5853-metil-N-[(5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]bencenosulfonamida

5 A cloruro de m-toluenosulfonilo (16 µl, 0,11 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 395 (58 mg, 0,095 mmol) y trietilamina (50 µl) en diclorometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (0,6 ml). Se añadió una solución al 37 % de ácido clorhídrico en etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 25 mg (30 %) del Ejemplo 585 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,39 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,58 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,24 (t, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 5864-metil-N-[(5-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]bencenosulfonamida

20 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 585, sustituyendo cloruro de m-toluenosulfonilo por cloruro de p-toluenosulfonilo para proporcionar 22 mg (26 %) del Ejemplo 586 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

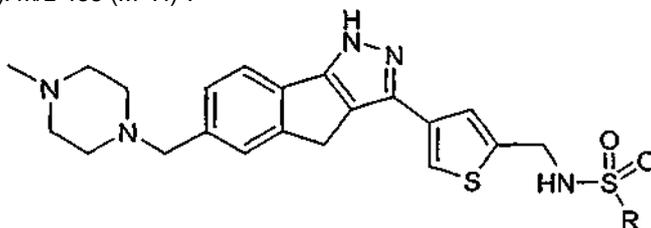
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,39 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,22 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,58 (s a, 1H), 7,62 (m, 3H), 8,29 (d, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 587N-[(4-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]metanosulfonamida

30 A cloruro de metanosulfonilo (8 µl, 0,1 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 397 (60,6 mg, 0,1 mmol) en piridina (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en etanol (1 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 50 % (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 30 mg (38 %) del Ejemplo 587 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

35

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 458 (M+H)⁺.



5

R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,24 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 520 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 588 (Ejemplo 587)	24 mg (47 %)
	δ 2,36 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 4,24 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 534 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 589 (Ejemplo 587)	12 mg (12 %)
	δ 2,35 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 4,08 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 534 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 590 (Ejemplo 587)	24 mg (24 %)
	δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (t, J = 5,9 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 534 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 591 (Ejemplo 587)	9 mg (9 %)
	δ 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,97 (s a, 2H), 4,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,65 (t, J = 6,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 539 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 592 (Ejemplo 587)	28 mg (28 %)

Ejemplo 593

N,N-dimetil-*N'*-[4-(6-[4-metil-1-piperazinil]metil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil]metil]sulfamida

10 A cloruro de dimetilsulfamilo (11 µl, 0,1 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 397 (60,6 mg, 0,1 mmol) en piridina (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en etanol (1 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 50 % (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una

15 columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 6 mg (6 %) del Ejemplo 593 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,68 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 594

25 (5-{6-[4-(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)metil]carbamato de fenilo

A cloroformiato de fenilo (14 µl, 0,11 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 395 (58 mg, 0,095 mmol) y trietilamina (50 µl) en diclorometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (0,6 ml). Se añadió una solución al 37 % de ácido

clorhídrico en etanol (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 33 mg (48 %) del Ejemplo 594 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,44 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 595

(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metilcarbamato de 4-metilfenilo

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 594, sustituyendo cloroformiato de fenilo por cloroformiato de p-tolilo para proporcionar 36 mg (51 %) del Ejemplo 595 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,50 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,06 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 596

N¹-(2-metilfenil)-N²-[(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]glicinamida

A fenil 2-cloro-N-o-tolil-acetamida (17,5 mg, 0,095 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 395 (58 mg, 0,095 mmol) en diclorometano (0,7 ml) y N,N-dimetilformamida (0,7 ml), seguido de carbonato sódico (60 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo (0,6 ml). Se añadió una solución al 37 % de ácido clorhídrico en etanol (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 25 mg (30 %) del Ejemplo 596 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,73 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,47 (s a, 2H), 9,83 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 597

2-bromo-N-(3-metilfenil)acetamida

A una suspensión de m-toluidina (15,5 ml, 140 mmol) en una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (75 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de bromoacetilo (11,6 ml, 140 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró dos veces en diclorometano/hexano (1:4) para proporcionar 2-bromo-N-m-tolil-acetamida. EM (DCI-NH₃): *m/z* 245, 247 (M+NH₃)⁺.

Ejemplo 598

N¹-(3-metilfenil)-N²-[(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]glicinamida

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 596, sustituyendo 2-cloro-N-o-tolilacetamida por 2-bromo-N-m-tolil-acetamida para proporcionar 29 mg (35 %) del Ejemplo 598 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

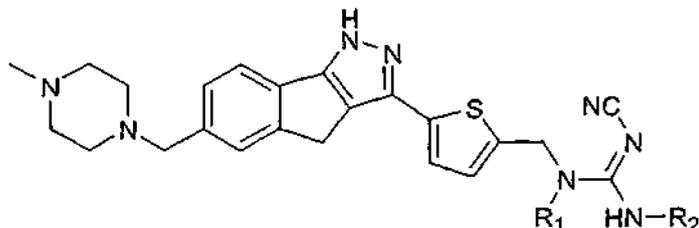
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,94 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,47 (s a, 2H), 10,20 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 599

N-ciano-N¹-(3-metilfenil)-N²-[(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]guanidina

Una mezcla de o-toluidina (14 mg, 0,13 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (29 mg, 0,12 mmol) en isopropanol (0,5 ml) se agitó durante aproximadamente 3 días. El disolvente se retiró y el sólido restante se lavó con isopropanol y

se secó al vacío. Al sólido se añadió una solución del Ejemplo 395 (55 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un vial de proceso de paredes gruesas a aproximadamente 160 °C durante aproximadamente 15 minutos en un sintetizador de microondas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se suspendió en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 25 mg (32 %) del Ejemplo 599 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,60 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), EM (IEN): m/z 537 (M+H)⁺.



R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cantidad obtenida (rendimiento)
H		δ 2,20 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,29 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,92 (s, 1H).	m/z 537 (M+H) ⁺	Ejemplo 600 (Ejemplo 599)	40 mg (51 %)
H		δ 2,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,58 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H).	m/z 537 (M+H) ⁺	Ejemplo 601 (Ejemplo 599)	20 mg (25 %)
Me		δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H).	m/z 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 602 (Ejemplo 599)	21 mg (30 %)
Me		δ 2,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,07 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (s a, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H).	m/z 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 603 (Ejemplo 599)	24 mg (34 %)
Me		δ 2,25 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,37 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).	m/z 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 604 (Ejemplo 599)	20 mg (29 %)

Ejemplo 605

N-(2-amino-5-metilfenil)-N'-[(5-(1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazo-1-3-il]tien-2-il)metil]tiourea

Una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (26 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y piridina (1 ml) se enfrió a aproximadamente -20 °C y se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 395 (60 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y piridina (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2,5 horas mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente, después se añadió 3,4-diaminotolueno (25 mg, 0,2 mmol) y la solución se agitó a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 2 días. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó

por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 605. EM (IEN): m/z 771 (M+H)⁺.

Ejemplo 606

5-metil-N-[(5-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)metil]-1H-bencimidazol-2-amina

A una solución del Ejemplo 605 (60 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (0,2 ml) y etanol (4 ml) se añadió azufre (5 mg, 0,16 mmol) y óxido de mercurio (II) (40 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Al residuo se añadió a una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 5 mg (13 %) del Ejemplo 606 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,39 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), EM (IEN): m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 607

3-yodo-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

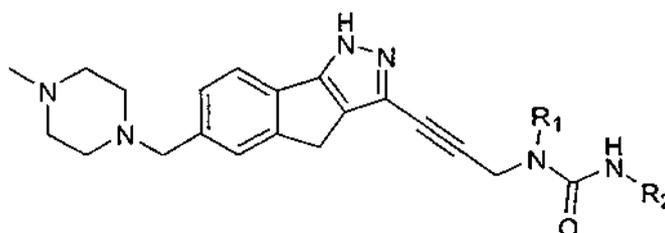
A una solución del Ejemplo 318 (980 mg, 3,16 mmol) en diclorometano se añadió 1-metilpiperazina (0,83 ml, 7,5 mmol) y ácido acético (0,43 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta mezcla se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,0 g, 4,7 mmol), seguido de metanol (5 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (9:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el Ejemplo 607. EM (IEN): m/z 395 (M+H)⁺.

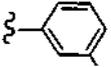
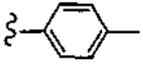
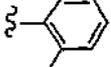
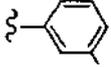
Ejemplo 608

N-(2-metilfenil)-N'-(3-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-propinil)urea

A isocianato de o-tolilo (30 mg, 0,15 mmol) se añadió propargilamina (7,7 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. A esta solución se añadió el Ejemplo 607 (40 mg, 0,1 mmol), seguido de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 0,01 mmol), yoduro de cobre (1 mg, 0,005 mmol), trifenilfosfina (8 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un vial de proceso de paredes gruesas, en un sintetizador de microondas, a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 25 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 27 mg (34 %) del Ejemplo 608 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,67 (s, 2H), 3,81 (s a, 2H), 4,23 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H). EM (IEN): m/z 455 (M+H)⁺.



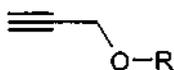
R ₁	R ₂	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		δ 2,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,65 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,23 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,63 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).	<i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 609 (Ejemplo 608)	26 mg (33 %)
H		δ 2,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,65 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,23 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).	<i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 610 (Ejemplo 608)	30 mg (38 %)
Me		δ 2,22 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,83 (s a, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H).	<i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 611 (Ejemplo 608)	5 mg (7 %)
Me		δ 2,24 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H).	<i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 612 (Ejemplo 608)	15 mg (22 %)

Ejemplo 6135 3-(2-isopropoxietoxi)prop-1-ino

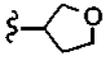
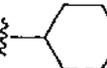
A una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (2,3 g, 57,6 mmol) en tetrahidrofurano (65 ml) se añadió gota a gota 2-isopropoxietanol (3,0 g, 28,8 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, después se añadió gota a gota bromuro de propargilo (3,2 ml, 28,8 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se retiraron cuidadosamente por destilación a presión atmosférica. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando éter dietílico/n-pentano (1:6) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 613. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,42 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,57-3,76 (m, 5H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).

Ejemplo 61420 1-metil-3-(prop-2-inilo)benzoxi

Una mezcla de bencenosulfonato de propargilo (1,0 g, 5,1 mmol), m-cresol (0,55 ml, 5,1 mmol) y carbonato potásico (1,1 g, 7,65 mmol) en acetona (40 ml) se agitó a aproximadamente 56 °C durante aproximadamente 2 días. La mezcla en enfrió, se filtró y el disolvente se retiró cuidadosamente mediante destilación a presión atmosférica. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando éter dietílico/n-pentano (1:9) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 614. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,33 (s, 3H), 2,50 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,77-6,82 (m, 3H), 7,15-7,21 (m, 1H).



R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
	δ 2,52 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,67 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,54-6,59 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 1H).	Ejemplo 615 (Ejemplo 614)
	δ 2,54 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,85-6,99 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 1H).	Ejemplo 616 (Ejemplo 614)
	δ 2,52 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H).	Ejemplo 617 (Ejemplo 614)
	δ 2,55 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,14-7,27 (m, 3H), 7,42 (m, 1H).	Ejemplo 618 (Ejemplo 614)
	δ 2,24 (s, 3H), 2,47 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H).	Ejemplo 619 (Ejemplo 614)
	δ 2,51 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H).	Ejemplo 620 (Ejemplo 614)
	δ 2,53 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H).	Ejemplo 621 (Ejemplo 614)
	δ 2,54 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,85-6,92 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H).	Ejemplo 622 (Ejemplo 614)
	δ 1,35 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 2,47 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,74 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,81-6,96 (m, 3H), 7,06 (m, 1H).	Ejemplo 623 (Ejemplo 614)
	δ 1,58-1,69 (m, 1H), 1,84-2,03 (m, 3H), 2,43 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,73-3,92 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 624 (Ejemplo 613)
	δ 1,22 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,43 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,50-3,70 (m, 6H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 625 (Ejemplo 613)
	δ 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,88 (m, 1H), 2,42 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 626 (Ejemplo 613)
	δ 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,41 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 627 (Ejemplo 613)
	δ 2,46 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,34-6,39 (m, 2H), 7,42 (m, 1H).	Ejemplo 628 (Ejemplo 613)
	δ 1,57-1,68 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,44 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 3,41-3,61 (m, 3H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 2H), 4,14 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 629 (Ejemplo 613)
	δ 1,22-1,67 (m, 7H), 2,42 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,413,56 (m, 4H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 630 (Ejemplo 613)

R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)
	δ 1,98-2,05 (m, 2H), 2,43 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,783,94 (m, 4H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H).	Ejemplo 631 (Ejemplo 613)
	δ 1,60 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,41 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,44 (dt, J = 4,0, 7,6 Hz, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 632 (Ejemplo 613)

Ejemplo 633 (but-3-inilo)benzeno

5 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 614, sustituyendo 3-butinilo p-toluenosulfonato benzenosulfonato de propargilo por y m-cresol por fenol para proporcionar el Ejemplo 633. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,02 (t, J = 2 Hz, 1H), 2,68 (dt, J = 8, 2 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,30 (m, 2H).

Ejemplo 63410 2-metilpent-4-in-2-ol

15 A una suspensión de polvo de aluminio (2,5 g, 93 mmol) y cloruro de mercurio (II) (250 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió una solución de bromuro de propargilo (11,1 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C, se añadió una solución de acetona (8,6 ml, 120 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua y cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 634. EM (DCI-NH₃): m/z 99 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 63525 4-[4-(prop-2-inilo)encil]morfolina

30 A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (500 mg, 4,09 mmol) y morfolina (356 mg, 4,09 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso (2,0 g, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. Los residuos se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) y a esta solución se añadió propargil alcohol (229 mg, 4,09 mmol), difenilfosfino-poliestireno (5,1 g, 8,18 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,06 g, 6,13 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando éter dietílico/n-pentano (1:3) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 635. EM (DCI-NH₃): m/z 232 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 63640 N-óxido de 4-(prop-2-inilo)piridinio

45 A propargilalcohol (14,0 ml, 240,5 mmol) se añadió en pequeñas porciones sodio (386 mg, 16,8 mmol) a aproximadamente 0 °C. Cuando todo el sodio se hubo disuelto, se añadió en una porción N-óxido de 4-nitropiridina (2,0 g, 14,28 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. El exceso de propargil alcohol se evaporó a alto vacío, el residuo se disolvió en agua y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se digirió con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 636. EM (DCI-NH₃): m/z 150 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 63755 4-(prop-2-inilo)piridina

A una mezcla del Ejemplo 636 (2,0 g, 13,61 mmol) en cloroformo (25 ml) a aproximadamente 0 °C se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (4 ml, 45,9 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo y se basificó mediante la adición de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se secaron (K₂CO₃) y se filtraron. El disolvente orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (15:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 637. EM (DCI-NH₃): m/z 134 (M+H)⁺.

Ejemplo 6383-(prop-2-iniloxi)piridina

5 A una mezcla de 3-hidroxipiridina (5,0 g, 52 mmol) e hidróxido potásico (8,8 g, 158 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se añadió gota a gota bromuro de propargilo (7,5 g, 63 mmol) a aproximadamente 5-10 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después se agitaron con carbón activado durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo 638. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,57 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

Ejemplo 63915 4- prop-2-inilmorfolina

A una mezcla de morfolina (0,78 ml, 8,98 mmol) y carbonato potásico (3,7 g, 26,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió bromuro de propargilo (1,0 ml, 8,98 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 639. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,57 (m, 4H) 2,68 (t, J = 2,4 Hz, 1H) 3,29 (s, 2H) 3,70 (m, 4H).

Ejemplo 64025 N-prop-2-inilnililina

Una solución de bromuro de propargilo (0,11 ml, 1 mmol) y anilina (0,46 ml, 5 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 días. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (20:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 640. EM (IEN): *m/z* 132 (M+H)⁺.

Ejemplo 64135 1-prop-2-inilindolina

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 640, sustituyendo anilina por indolina para proporcionar el Ejemplo 641. EM (IEN): *m/z* 158 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 642N-prop-2-inilpirimidin-2-amina

45 Una mezcla de 2-aminopirimidina (2 g, 20,67 mmol) y bromuro de propargilo (23 ml, 20,67 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 23 horas. El precipitado que se formó, se recogió por filtración, se lavó con etanol y se recristalizó en etanol. A los cristales secados al vacío se añadió agua (10 ml) e hidróxido sódico acuoso al 10 % (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en agua para proporcionar el Ejemplo 642. EM (IEN): *m/z* 134 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 643N-prop-2-inilbenzamida

55 A una solución de propargilamina (6 g, 109 mmol) y trietilamina (15 ml, 109 mmol) en diclorometano (125 ml) se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (10,5 ml, 90 mmol) a aproximadamente 0 °C. El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante aproximadamente 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 643. EM (APCI): *m/z* 160 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 6443-fluoro-N-prop-2-inilbenzamida

65 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 643, sustituyendo cloruro de benzoílo por cloruro de 3-fluorobenzoílo para proporcionar el Ejemplo 644. EM (APCI): *m/z* 178 (M+H)⁺.

Ejemplo 645N-fenilpent-4-inamida

- 5 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 41, sustituyendo ácido 4-pentinoico por 6-bromo-4-carboxi-1-indanona y glicinato de *t*-butilo por anilina para proporcionar el Ejemplo 645. EM (IEN): m/z 174(M+H)⁺.

Ejemplo 64610 N-(2-morfolin-4-iletilo)pent-4-inamida

- 15 A ácido 4-pentinoico (981 mg, 10 mmol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol anhidro (8,11 g, 60 mmol), seguido de la adición de *N,N*-dimetilformamida (55 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que resultó una solución de color amarillo. Se añadió una solución de 4-(2-aminoetil)-morfolina (1,31 g, 10,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), seguido de la adición de trietilamina (8,35 ml, 60 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 10 min, se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,73 g, 35 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo sucesivamente con éter dietílico, acetato de etilo, diclorometano y cloroformo/*i*-propanol (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (9:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 646. EM (DCI-NH₃): m/z 211 (M+H)⁺.

Ejemplo 64725 1-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol

- 30 A 4'-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo) fenol (500 mg, 3,1 mmol) se añadió *N,N*-dimetilformamida (5 ml), seguido de carbonato de cesio (1,27 g, 3,9 mmol) y la suspensión de color pardo se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 min. Se añadió gota a gota una solución al 80 % en peso de bromuro de propargilo (0,39 ml, 3,5 mmol) en tolueno. Después de agitar durante aproximadamente 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo 647. EM (DCI-NH₃): m/z 200 (M+H)⁺, 217 (M+NH₄)⁺.

35 Ejemplo 6481-prop-2-inil-1H-bencimidazol

- 40 A una solución de 1H-bencimidazol (1,0 g, 8,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se añadió una solución 1 M de *tert*-butóxido potásico en tetrahidrofurano (8,04 ml, 8,04 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min, antes de añadir gota a gota bromuro de propargilo (0,940 ml, 8,46 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min, se vertió en una solución acuosa saturada enfriada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 648. EM (DCI-NH₃): m/z 157 (M+H)⁺.

Ejemplo 6491-prop-2-inil-1H-bencimidazol

- 50 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 648, sustituyendo 1H-bencimidazol por pirrolidin-2-ona y *tert*-butóxido potásico por hidruro sódico para proporcionar el Ejemplo 649. EM (IEN): m/z 124 (M+H)⁺.

Ejemplo 65055 3-prop-2-inil-1H-indol

- 60 A una solución de indol (0,50 g, 4,67 mmol), trifluorometanosulfonato de cinc (1,02 g, 2,8 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,86 g, 2,34 mmol) en tolueno (14 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,89 ml, 5,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. Se añadió bromuro de propargilo (0,26 ml, 2,34 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La solución se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (8:1) como la fase móvil para proporcionar el Ejemplo 650. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,13 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,98 (s a, 1H).

Ejemplo 6512-yodo-1-benzofurano

5 A una solución de benzofurano (3,0 g, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) a aproximadamente -78 °C se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (10,2 ml, 25,4 mmol). La solución se dejó calentar a aproximadamente -10 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Se añadió gradualmente yodo (6,41 g, 25,4 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente -10 °C durante aproximadamente 30 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito sódico acuoso y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se destiló (p.e. 90 °C/1,05 mm Hg) para proporcionar el Ejemplo 651. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

Ejemplo 652(1-benzofuran-2-iletinil)(trimetil)silano

15 Una solución del Ejemplo 651 (1,00 g, 4,10 mmol), (trimetilsililo)acetileno (0,80 ml, 5,68 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (49 mg, 0,13 mmol), diisopropilamina (1,08 ml, 7,74 mmol) y yoduro de cobre (3 mg, 0,258 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La solución se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para proporcionar el Ejemplo 652. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,29 (m, 9H), 6,94 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 6532-etinil-1-benzofurano

30 Una solución del Ejemplo 652 (0,74 g, 3,47 mmol) y carbonato potásico (1,45 g, 10,41 mmol) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La solución se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 653. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,49 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

Ejemplo 6543-(5-bromotien-3-il)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona

40 A una solución del Ejemplo 148 (800 mg, 1,87 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (180 ml) se añadió carbonato de cesio (2 g) y la mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C. Se burbujeó aire a través de la mezcla en agitación vigorosa y se continuó calentando durante una noche. La mezcla de reacción en enfrió, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol (9:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el Ejemplo 654. EM (IEN): *m/z* 443, 445 (M+H).

Ejemplo 6556-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 126, sustituyendo el 2-bromotiofeno-4-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 148. El producto en bruto se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 239 mg (62 %) del Ejemplo 655 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 6567-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 126, sustituyendo el Ejemplo 257 por 2-bromotiofeno-4-carboxilato de y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) por diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). El producto en bruto se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al

0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 35 mg (17 %) del Ejemplo 656 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,83 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 449 (M+H)⁺.

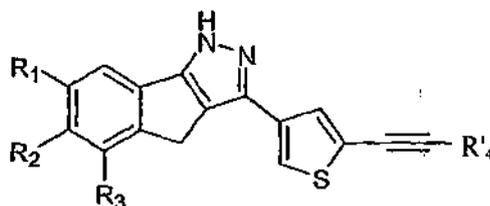
5

Ejemplo 657

3-(5-[3-(fenilsulfanil)-1-propinil]-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

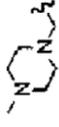
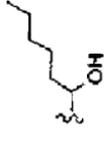
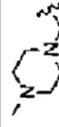
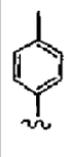
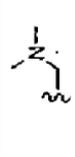
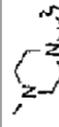
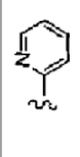
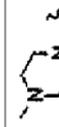
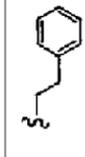
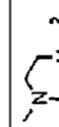
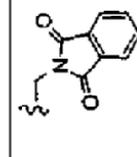
10 A una mezcla del Ejemplo 260 (220 mg, 0,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) se añadió trifenilfosfina (29 mg, 0,11 mmol), trietilamina (1,16 ml, 8,3 mmol), yoduro de cobre (2,0 mg, 0,12 mmol), sulfuro de fenil propargilo (157 μl, 1,10 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (39 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a aproximadamente 80 °C en una atmósfera de argón durante aproximadamente 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol/acetato de etilo/hexano (1:4:5) como eluyente para proporcionar 13 mg (5 %) del Ejemplo 657. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,24-7,83 (m, 10H), 8,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,18 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 466 (M+H)⁺.

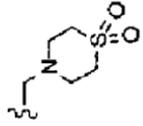
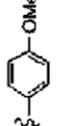
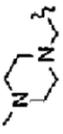
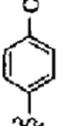
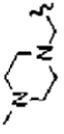
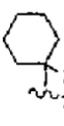
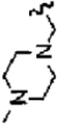
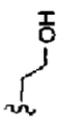
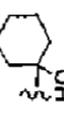
15



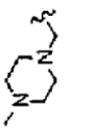
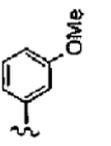
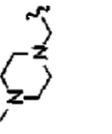
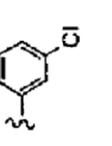
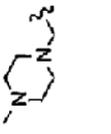
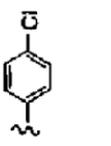
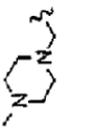
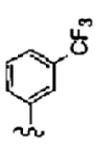
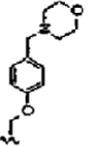
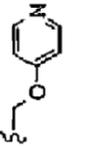
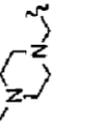
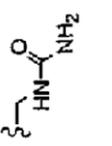
20

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 4,00 (s a, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).	m/z 451 (M+H) ⁺	Ejemplo 658 (Ejemplo 655)	96 mg (52 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 459 (M+2H-OH) ⁺	Ejemplo 659 (Ejemplo 655)	40 mg (43 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 508 (M+H) ⁺	Ejemplo 660 (Ejemplo 655)	66 mg (67 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,60 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	m/z 443 (M+H) ⁺	Ejemplo 661 (Ejemplo 655)	26 mg (28 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,27 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	m/z 460 (M+H) ⁺	Ejemplo 662 (Ejemplo 655)	38 mg (40 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	m/z 428 (M+H) ⁺	Ejemplo 663 (Ejemplo 655)	41 mg (46 %)

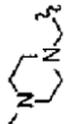
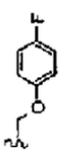
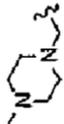
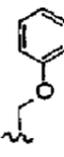
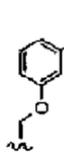
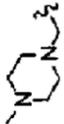
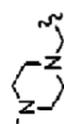
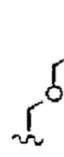
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (s a, 2H), 4,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).	m/z 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 664 (Ejemplo 655)	40 mg (43 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,66 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,66 (s a, 2H).	m/z 432 (M+H) ⁺	Ejemplo 665 (Ejemplo 655)	48 mg (53 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,36 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,93 (s a, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 465 (M+H) ⁺	Ejemplo 666 (Ejemplo 655)	13 mg (14 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 4H), 4,40 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 432 (M+H) ⁺	Ejemplo 667 (Ejemplo 655)	45 mg (50 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (m, 1H).	m/z 452 (M+H) ⁺	Ejemplo 668 (Ejemplo 655)	28 mg (30 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).	m/z 479 (M+H) ⁺	Ejemplo 669 (Ejemplo 655)	38 mg (40 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,94 (m, 2H).	m/z 534 (M+H) ⁺	Ejemplo 670 (Ejemplo 655)	10 mg (10 %)

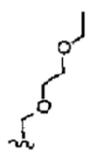
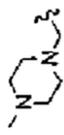
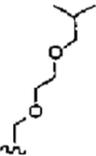
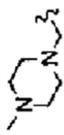
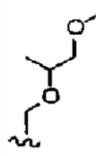
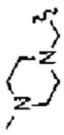
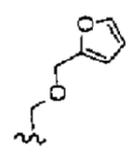
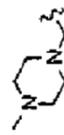
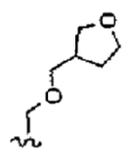
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,05 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,99 (s a, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 522 (M+H) ⁺	Ejemplo 671 (Ejemplo 655)	62 mg (62 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).	m/z 481 (M+H) ⁺	Ejemplo 672 (Ejemplo 655)	36 mg (37 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 485 (M) ⁺	Ejemplo 673 (Ejemplo 655)	16 mg (17 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,18 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,69 (s a, 2H).	m/z 472 (M+H) ⁺	Ejemplo 674 (Ejemplo 655)	57 mg (60 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H).	m/z 419 (M+H) ⁺	Ejemplo 675 (Ejemplo 655)	25 mg (28 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,26 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).	m/z 473 (M+H) ⁺	Ejemplo 676 (Ejemplo 655)	39 mg (41 %)

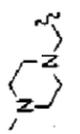
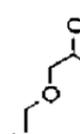
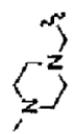
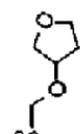
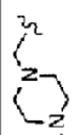
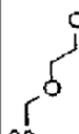
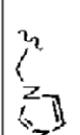
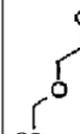
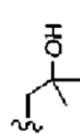
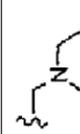
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,49 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 433 (M+H) ⁺	Ejemplo 677 (Ejemplo 655)	46 mg (51 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,44 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (s, 1H).	m/z 433 (M+H) ⁺	Ejemplo 678 (Ejemplo 655)	35 mg (39 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,86 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 405 (M+H) ⁺	Ejemplo 679 (Ejemplo 655)	71 mg (97 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,40 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 4,14 (s a, 2H), 4,65 (c, J = 10,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H).	m/z 419 (M+H) ⁺	Ejemplo 680 (Ejemplo 655)	18 mg (25 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,83 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,49 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).	m/z 463 (M+H) ⁺	Ejemplo 681 (Ejemplo 655)	60 mg (75 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,31 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).	m/z 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 682 (Ejemplo 655)	82 mg (49 %)

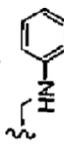
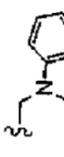
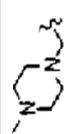
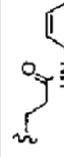
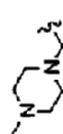
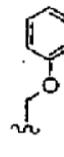
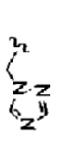
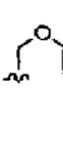
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,76 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,62 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).	m/z 511 (M+H) ⁺	Ejemplo 683 (Ejemplo 655)	95 mg (55 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).	m/z 515 (M) ⁺	Ejemplo 684 (Ejemplo 655)	78 mg (45 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).	m/z 515 (M) ⁺	Ejemplo 685 (Ejemplo 655)	54 mg (31 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).	m/z 549 (M+H) ⁺	Ejemplo 686 (Ejemplo 655)	81 mg (45 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (s, 3H), 3,00-3,70 (m, 14H), 3,84 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,92 (m, 1H).	m/z 580 (M+H) ⁺	Ejemplo 687 (Ejemplo 655)	80 mg (75 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,82 (m, 1H).	m/z 482 (M+H) ⁺	Ejemplo 688 (Ejemplo 655)	47 mg (22 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 447 (M+H) ⁺	Ejemplo 689 (Ejemplo 655)	31 mg (34 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,24 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,41 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).	m/z 498 (M+H) ⁺	Ejemplo 690 (Ejemplo 655)	50 mg (37 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,08 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 2,83 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,53 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H).	m/z 491 (M+H) ⁺	Ejemplo 691 (Ejemplo 655)	78 mg (94 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).	m/z 481 (M+H) ⁺	Ejemplo 692 (Ejemplo 655)	75 mg (34 %)
H	H			(500 MHz, CD ₃ OD) δ 3,57 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H).	m/z 456 (M+H) ⁺	Ejemplo 693 (Ejemplo 655)	111 mg (52 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 4H), 4,20 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).	m/z 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 694 (Ejemplo 655)	106 mg (55 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,91 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).	m/z 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 695 (Ejemplo 655)	62 mg (37 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).	m/z 499 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 696 (Ejemplo 655)	67 mg (40 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,76 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 9,07 (s, 1H).	m/z 515 (M) ⁺ .	Ejemplo 697 (Ejemplo 655)	28 mg (16 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,76 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,34 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).	m/z 565 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 698 (Ejemplo 655)	45 mg (25 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H).	m/z 539 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 699 (Ejemplo 655)	20 mg (11 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,55 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,36 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,89 (m, 1H).	m/z 489 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 700 (Ejemplo 655)	50 mg (69 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,44 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (s, 1H).	m/z 477 (M+H) ⁺	Ejemplo 701 (Ejemplo 655)	71 mg (87 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,86 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).	m/z 505 (M+H) ⁺	Ejemplo 702 (Ejemplo 655)	74 mg (87 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,12 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,89 (s, 1H).	m/z 477 (M+H) ⁺	Ejemplo 703 (Ejemplo 655)	72 mg (88 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).	m/z 485 (M+H) ⁺	Ejemplo 704 (Ejemplo 655)	20 mg (20 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,56 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 12H), 3,63 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).	m/z 489 (M+H) ⁺	Ejemplo 705 (Ejemplo 655)	25 mg (21 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (m, 1H).	m/z 503 (M+H) ⁺	Ejemplo 706 (Ejemplo 655)	23 mg (22 %)
H		H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,98 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).	m/z 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 707 (Ejemplo 655)	24 mg (23 %)
	H	H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).	m/z 475 (M+H) ⁺	Ejemplo 708 (Ejemplo 655)	24 mg (23 %)
	H	H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).	m/z 431 (M+H) ⁺	Ejemplo 709 (Ejemplo 655)	33 mg (50 %)
H		H		(500 MHz, CD3OD) δ 1,36 (s, 6H), 2,63 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	m/z 447 (M+M)	Ejemplo 710 (Ejemplo 655)	190 mg (60 %)
H	H			(500 MHz, CD3OD) δ 2,23 (s, 3H), 3,35-4,20 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	m/z 419 (M+H)	Ejemplo 711 (Ejemplo 655)	67 mg (13 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, CD3OD) δ 2,33 (s, 3H), 2,45-2,65 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,63 (m, 2H).	m/z 480 (M+H) ⁺	Ejemplo 712 (Ejemplo 655)	24 mg (22 %)
H		H		(500 MHz, CD3OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,45-2,65 (m, 8H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (m, 2H).	m/z 506 (M+H) ⁺	Ejemplo 713 (Ejemplo 655)	4 mg (4 %)
H		H		(500 MHz, CD3OD) δ 2,42 (s, 3H), 2,45-2,65 (m, 8H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (m, 1H).	m/z 522 (M+H) ⁺	Ejemplo 714 (Ejemplo 655)	31 mg (26 %)
H		H		(500 MHz, CD3OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,45-2,65 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,1, 1,9 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H).	m/z 482 (M+H) ⁺	Ejemplo 715 (Ejemplo 655)	12 mg (11 %)
	H	H		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,56 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 13,25 (s, 1H).	m/z 511 (M+H) ⁺	Ejemplo 716 (Ejemplo 655)	62 mg (55 %)
	H	H		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,72-3,83 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).	m/z 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 717 (Ejemplo 655)	83 mg (32 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (EN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,29-2,43 (m, 8H), 2,69 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (dd, 2H, J = 15, 10 Hz), 3,25-3,35 (m, 3H), 3,53 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,73-3,83 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,7 (s, 1H), 7,87 (t, 1H, J = 5 Hz), 7,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).	m/z 528 (M+H) ⁺	Ejemplo 718 (Ejemplo 655)	74 mg (28 %)
	H	H		(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,79 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,21-7,82 (m, 10H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).	m/z 466 (M+H) ⁺	Ejemplo 719 (Ejemplo 655)	40 mg (24 %)
	H	H		(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,77 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).	m/z 474 (M+H) ⁺	Ejemplo 720 (Ejemplo 655)	60 mg (20 %)
H		H		(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,79 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).	m/z 474 (M+H) ⁺	Ejemplo 721 (Ejemplo 655)	30 mg (10 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,98 (m, 2H), 2,26 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).	m/z 441 (M+H) ⁺	Ejemplo 722 (Ejemplo 655)	148 mg (54 %)
	H	H		(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,79 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).	m/z 473 (M+H) ⁺	Ejemplo 723 (Ejemplo 655)	53 mg (18 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,53 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 9,33 (m, 1H).	m/z 460 (M+H) ⁺	Ejemplo 724 (Ejemplo 655)	12 mg (4 %)
H		H		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,82 (s, H), 3,85 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).	m/z 460 (M+H) ⁺	Ejemplo 725 (Ejemplo 655)	64 mg (22 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).	m/z 466 (M-H) ⁻	Ejemplo 726 (Ejemplo 655)	50 mg (48 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).	m/z 532 (M-H) ⁻	Ejemplo 727 (Ejemplo 655)	40 mg (35 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).	m/z 516 (M-H) ⁻	Ejemplo 728 (Ejemplo 655)	45 mg (40 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).	m/z 484 (M+H) ⁺	Ejemplo 729 (Ejemplo 655)	20 mg (19 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,82 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).	m/z 482 (M-H) ⁻	Ejemplo 730 (Ejemplo 655)	45 mg (42 %)

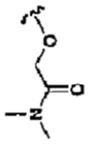
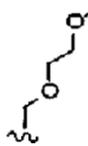
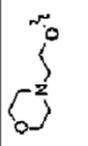
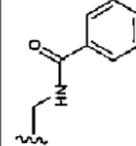
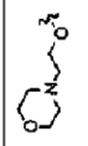
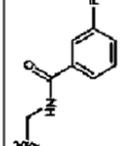
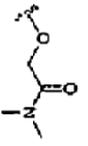
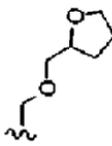
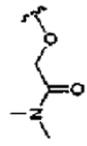
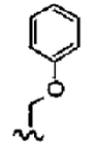
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,79 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).	m/z 482 (M-H) ⁻ .	Ejemplo 731 (Ejemplo 655)	35 mg (33 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).	m/z 462 (M-H) ⁻ .	Ejemplo 732 (Ejemplo 655)	25 mg (24 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).	m/z 480 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 733 (Ejemplo 655)	30 mg (28 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,81 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).	m/z 454 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 734 (Ejemplo 655)	28 mg (27 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,56 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).	m/z 458 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 735 (Ejemplo 655)	21 mg (20 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,57 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).	m/z 458 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 736 (Ejemplo 655)	45 mg (44 %)

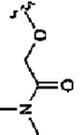
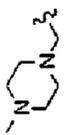
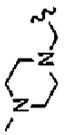
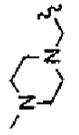
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,97 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).	m/z 444 (M+H) ⁺	Ejemplo 737 (Ejemplo 655)	38 mg (38 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (m, 1H), 1,44 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).	m/z 472 (M+H) ⁺	Ejemplo 738 (Ejemplo 655)	45 mg (43 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).	m/z 451 (M+H) ⁺	Ejemplo 739 (Ejemplo 655)	62 mg (39 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,53 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,75 (s, 1H).	m/z 444 (M-H) ⁻	Ejemplo 740 (Ejemplo 655)	44 mg (33 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,09 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 3,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).	m/z 460 (M+H) ⁺	Ejemplo 741 (Ejemplo 655)	66 mg (48 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H).	m/z 482 (M+H) ⁺	Ejemplo 742 (Ejemplo 655)	85 mg (52 %)

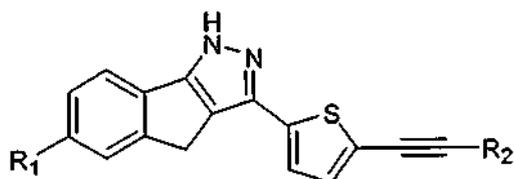
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,82 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,89 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H).	m/z 511 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 743 (Ejemplo 655)	85 mg (57 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,82 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,90 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H).	m/z 563 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 744 (Ejemplo 655)	75 mg (48 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,82 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,88 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H).	m/z 529 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 745 (Ejemplo 655)	89 mg (59 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,83 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,92 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H).	m/z 499 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 746 (Ejemplo 655)	81 mg (56 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,44 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 8H), 3,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s a, 2H), 7,88 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H).	m/z 503 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 747 (Ejemplo 655)	96 mg (65 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,10-3,45 (m, 8H), 3,48 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).	m/z 491 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 748 (Ejemplo 655)	75 mg (52 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	H	H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,80 (s, 2H), 4,39 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,03 (t, J = 3,6 Hz, 1H).	m/z 477 (M+H) ⁺	Ejemplo 749 (Ejemplo 655)	64 mg (39 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 0,98 (t, J = 7 Hz, 6H), 2,55 (dd, J = 7 Hz, 4H), 2,78 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).	m/z 466 (M+H) ⁺	Ejemplo 750 (Ejemplo 655)	120 mg (49 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 0,95 (d, J = 6 Hz, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,63 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 491 (M+H) ⁺	Ejemplo 751 (Ejemplo 655)	65 mg (39 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 0,98 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,39 (m, 6H), 3,35 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 752 (Ejemplo 655)	50 mg (30 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,19 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,98-3,16 (m, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,45 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 477 (M+H) ⁺	Ejemplo 753 (Ejemplo 655)	65 mg (30 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,28 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,90 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).	m/z 417 (M+H) ⁺	Ejemplo 754 (Ejemplo 655)	20 mg (32 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,28 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 13,25 (s a, 1H).	m/z 431 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 755 (Ejemplo 655)	8 mg (8 %)
	H	H		(500 MHz, DMSO-dg): δ 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).	m/z 432 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 756 (Ejemplo 655)	46 mg (22 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-dg): δ 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H).	m/z 432 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 757 (Ejemplo 655)	90 mg (49 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-dg): δ 2,85 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H).	m/z 449 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 758 (Ejemplo 655)	55 mg (27 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-dg): δ 2,85 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H).	m/z 438 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 759 (Ejemplo 655)	140 mg (83 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-dg): δ 1,85 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,02 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 12,95 (s a, 1H).	m/z 452 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 760 (Ejemplo 655)	50 mg (98 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R' ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,85 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).	m/z 452 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 761 (Ejemplo 655)	25 mg (15 %)
	OMe	H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,28 (s, 3H), 3,48 (m, 8H), 3,52 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 510 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 762 (Ejemplo 655)	65 mg (40 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,75 (t, J = 5 Hz, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,38 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 12,95 (s, 1H).	m/z 525 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 763 (Ejemplo 655)	39 mg (40 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,75 (t, J = 5 Hz, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,38 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,40-7,80 (m, 7H), 9,16 (t, J = 5 Hz, 1H), 12,95 (s, 1H).	m/z 543 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 764 (Ejemplo 655)	30 mg (19 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,85 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,96 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).	m/z 478 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 765 (Ejemplo 655)	12 mg (17 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,85 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).	m/z 470 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 766 (Ejemplo 655)	15 mg (21 %)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,68 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).	m/z 407 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 767 (Ejemplo 655)	30 mg (39 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,18 (s, 3H), 2,38 (m, 7H), 3,28 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,28 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,82 (s, 1H).	m/z 418 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 768 (Ejemplo 655)	60 mg (65 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,80 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).	m/z 419 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 769 (Ejemplo 655)	88 mg (54 %)
H		H		(500 MHz, DMSO-d ₆): δ 0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,51 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,68 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).	m/z 431 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 770 (Ejemplo 655)	88 mg (49 %)



R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
OMe		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,72 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,28-7,60 (m, 5H).	m/z 399 (M+H) ⁺	Ejemplo 771 (Ejemplo 655)	15,0 mg (13 %)
		(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	m/z 481 (M+H) ⁺	Ejemplo 772 (Ejemplo 655)	141 mg (74 %)
		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,22 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,41 (t, J = 5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7 Hz, 1H).	m/z 498 (M+H) ⁺	Ejemplo 773 (Ejemplo 655)	52 mg (47 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,45 (d, J = 7 Hz, 1H).	m/z 454 (M+H) ⁺	Ejemplo 774 (Ejemplo 655)	20 mg (41 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,85 (s, 3H), 3,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7 Hz, 1H).	m/z 467 (M+H) ⁺	Ejemplo 775 (Ejemplo 655)	23 mg (33 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,79 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,20 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (J = 8 Hz, 1H).	m/z 495 (M+H) ⁺	Ejemplo 776 (Ejemplo 655)	107 mg (56 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).	m/z 482 (M+H) ⁺	Ejemplo 777 (Ejemplo 655)	88 mg (53 %)

R ₁	R ₂	RMN ¹ H	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,38 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 9,02 (t, J = 4,6 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 508 (M+H) ⁺	Ejemplo 778 (Ejemplo 655)	65 mg (38 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 8H), 3,45 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 477 (M+H) ⁺	Ejemplo 779 (Ejemplo 655)	110 mg (78 %)
		(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,08 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,10-3,40 (m, 8H), 3,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 491 (M+H) ⁺	Ejemplo 780 (Ejemplo 655)	110 mg (77 %)

Ejemplo 7816-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-[4-(3-fenoxi-1-propinil)-2-tienil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

5 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 655, sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 261 para proporcionar 35 mg (31 %) del Ejemplo 781. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 3H), 2,35-2,55 (m, 8H), 3,76 (s, 2H), 4,01 (s a, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,76 (s a, 1H), EM (IEN): *m/z* 481 (M+H)⁺.

10

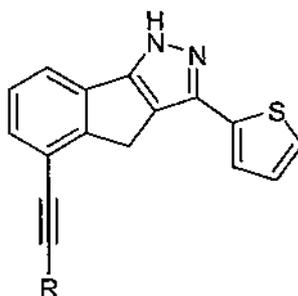
Ejemplo 7823-(4-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

15 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 655, sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 261 y fenil propargil éter por el Ejemplo 127 para proporcionar 71 mg (38 %) del Ejemplo 782 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,86 (s a, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 463 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 7833-(5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona

25 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 655, sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 654 y fenil propargil éter por el Ejemplo 127 para proporcionar 59 mg (55 %) del Ejemplo 783. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,55 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 13,78 (s a, 1H), EM (IEN): *m/z* 477 (M+H).

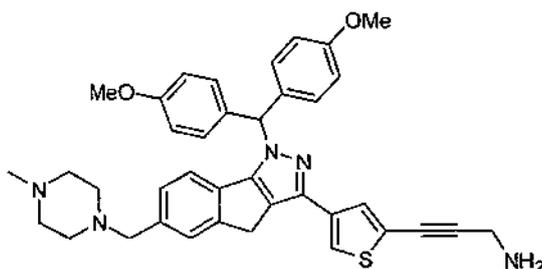


R	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆)	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	δ 1,75 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 347 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 784 (Ejemplo 655)	5 mg (2 %)
	δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 321 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 785 (Ejemplo 655)	13 mg (5 %)
	δ 0,98 (t, J = 10,0 Hz, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,55 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 335 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 786 (Ejemplo 655)	5 mg (2 %)
	δ 0,91 (t, J = 10,0 Hz, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 363 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 787 (Ejemplo 655)	5 mg (2 %)
	δ 1,64 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,33 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 363 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 788 (Ejemplo 655)	6 mg (2 %)
	3,41 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,18 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 307 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 789 (Ejemplo 655)	10 mg (4 %)
	δ 1,55 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 321 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 790 (Ejemplo 655)	13 mg (5 %)
	δ 2,67 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 3,4, 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 307 (M+H) ⁺ .	Ejemplo 791 (Ejemplo 655)	13 mg (5 %)

Ejemplo 792

5 2-[3-(4-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-il)prop-2-inil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

10 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 331, sustituyendo el Ejemplo 326 por el Ejemplo 670 para proporcionar el Ejemplo 792. EM (IEN): *m/z* 760 (M+H)⁺.



Ejemplo 793

5 3-(4-(1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-il)prop-2-in-1-amina

Una solución del Ejemplo 791 (2,9 g, 3,8 mmol) e hidrazina anhidra (0,53 ml, 16,9 mmol) en etanol (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el Ejemplo 793. EM (IEN): m/z 630 (M+H)⁺.

Ejemplo 794

15 N-[3-(4-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]-N'-fenilurea

Se usó el procedimiento para el Ejemplo 402, sustituyendo el Ejemplo 396 por el Ejemplo 793 para proporcionar 32 mg (30 %) del Ejemplo 794 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), EM (IEN): m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 795

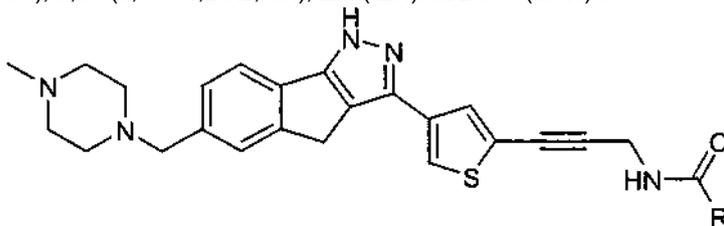
25 N-(4-fluorofenil)-N'-[3-(4-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]urea

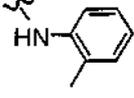
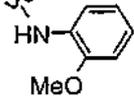
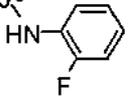
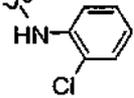
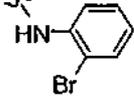
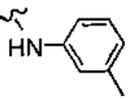
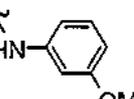
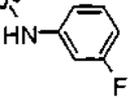
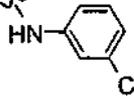
Se usó el procedimiento para el Ejemplo 559, sustituyendo el Ejemplo 558 por el Ejemplo 793 y 2-metoxifenil isocianato por isocianato de 4-fluorofenilo para proporcionar 24 mg (49 %) del Ejemplo 795. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,35-2,65 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,63 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), EM (IEN): m/z 541 (M+H)⁺.

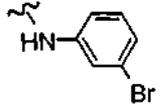
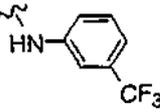
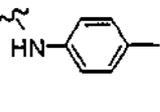
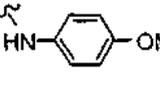
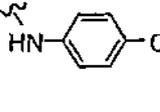
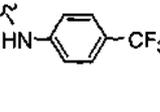
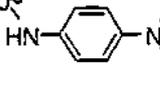
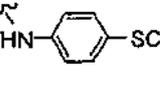
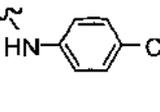
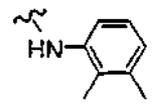
Ejemplo 796

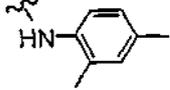
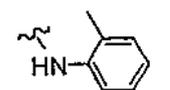
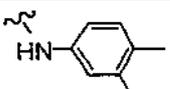
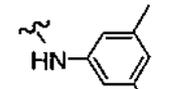
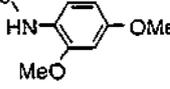
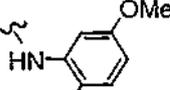
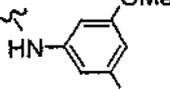
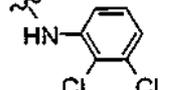
35 N-(2-metoxietil)-N'-[3-(4-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]urea

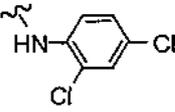
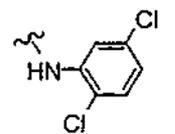
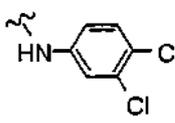
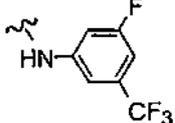
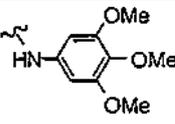
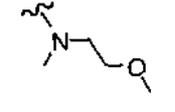
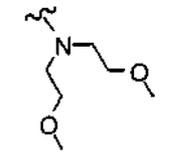
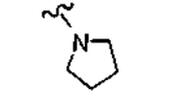
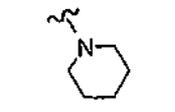
Se usó el procedimiento para el Ejemplo 403, sustituyendo el Ejemplo 395 por el Ejemplo 793 y N-metil-m-toluidina por 2-metoxietilamina para proporcionar 45 mg (33 %) del Ejemplo 796 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,19 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,10 (s a, 1H), 6,39 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), EM (IEN): m/z 505 (M+H)⁺.

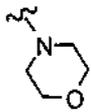


R	¹ H NMR	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).	<i>m/z</i> 537 (M+H) ⁺	Ejemplo 797 (Ejemplo 794)	30 mg (28 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (m, 5H), 3,96 (s a, 2H), 4,21 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,44 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).	<i>m/z</i> 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 798 (Ejemplo 794)	26 mg (23 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,05 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).	<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 799 (Ejemplo 794)	43 mg (53 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,25 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,16 (s, 1H).	<i>m/z</i> 557 (M) ⁺	Ejemplo 800 (Ejemplo 794)	41 mg (51 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,24 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,8s (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,05 (m, 1H).	601, 603 (M+H) ⁺	Ejemplo 801 (Ejemplo 794)	41 mg (49 %)
	(400 MHz, DMSO-d ₆) 2,25 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 4,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).	<i>m/z</i> 537 (M+H) ⁺	Ejemplo 802 (Ejemplo 794)	21 mg (28 %)
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).	<i>m/z</i> 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 803 (Ejemplo 794)	34 mg (30 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).	<i>m/z</i> 541 (M+H) ⁺	Ejemplo 804 (Ejemplo 794)	42 mg (54 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).	<i>m/z</i> 557 (M) ⁺	Ejemplo 805 (Ejemplo 794)	52 mg (65 %)

R	¹ H NMR	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).	m/z 601, 603 (M+H) ⁺	Ejemplo 806 (Ejemplo 794)	43 mg (51 %)
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).	m/z 591 (M+H) ⁺	Ejemplo 807 (Ejemplo 794)	41 mg (35 %)
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,90-3,45 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 4,05 (s a, 2H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).	m/z 537 (M+H) ⁺	Ejemplo 808 (Ejemplo 794)	34 mg (31 %)
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).	m/z 553 (M+H) ⁺	Ejemplo 809 (Ejemplo 794)	30 mg (27 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,35-2,65 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,69 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).	m/z 557 (M) ⁺	Ejemplo 810 (Ejemplo 794)	20 mg (40 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,22 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,65 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).	m/z 591 (M+H) ⁺	Ejemplo 811 (Ejemplo 794)	37 mg (45 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,67 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H).	m/z 566 (M+H) ⁺	Ejemplo 812 (Ejemplo 794)	42 mg (46 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).	m/z 623 (M+H) ⁺	Ejemplo 813 (Ejemplo 794)	27 mg (32 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,22 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,68 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).	m/z 548 (M+H) ⁺	Ejemplo 814 (Ejemplo 794)	36 mg (45 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,86 (m, 2H).	m/z 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 815 (Ejemplo 794)	27 mg (24 %)

R	¹ H NMR	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).	<i>m/z</i> 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 816 (Ejemplo 794)	42 mg (53 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).	<i>m/z</i> 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 817 (Ejemplo 794)	25 mg (32 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,18 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).	<i>m/z</i> 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 818 (Ejemplo 794)	41 mg (51 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,00-3,55 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (s a, 2H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).	<i>m/z</i> 551 (M+H) ⁺	Ejemplo 819 (Ejemplo 794)	30 mg (27 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (s, 5H), 3,90 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 583 (M+H) ⁺	Ejemplo 820 (Ejemplo 794)	26 mg (32 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).	<i>m/z</i> 583 (M+H) ⁺	Ejemplo 821 (Ejemplo 794)	8 mg (10 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,70 (s, 6H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,10 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).	<i>m/z</i> 583 (M+H) ⁺	Ejemplo 822 (Ejemplo 794)	23 mg (27 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,35-2,65 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,25 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).	<i>m/z</i> 591 (M) ⁺	Ejemplo 823 (Ejemplo 794)	17 mg (32 %)

R	¹ H NMR	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,24 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).	<i>m/z</i> 591 (M) ⁺	Ejemplo 824 (Ejemplo 794)	37 mg (45 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (s a, 2H), 4,25 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H).	<i>m/z</i> 591 (M) ⁺	Ejemplo 825 (Ejemplo 794)	36 mg (43 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).	<i>m/z</i> 591 (M) ⁺	Ejemplo 826 (Ejemplo 794)	54 mg (65 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,78 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (s a, 2H), 4,21 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H).	<i>m/z</i> 609 (M+H) ⁺	Ejemplo 827 (Ejemplo 794)	57 mg (67 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,60 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).	<i>m/z</i> 613 (M+H) ⁺	Ejemplo 828 (Ejemplo 794)	38 mg (45 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 4,11 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 519 (M+H) ⁺	Ejemplo 829 (Ejemplo 796)	31 mg (23 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,26 (s, 6H), 3,41 (m, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 4,11 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,76 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 563 (M+H) ⁺	Ejemplo 830 (Ejemplo 796)	13 mg (9 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,81 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 12H), 3,83 (s, 2H), 4,01 (s a, 2H), 4,11 (s a, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 501 (M+H) ⁺	Ejemplo 831 (Ejemplo 796)	18 mg (13 %)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,43 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 12H), 3,83 (s, 2H), 3,90 (s a, 2H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 515 (M+H) ⁺	Ejemplo 832 (Ejemplo 796)	30 mg (35 %)

R	¹ H NMR	EM (IEN):	Ejemplo N° (protocolo de síntesis)	Cant. obtenida (rendimiento)
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 12H), 3,56 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	<i>m/z</i> 517 (M+H) ⁺	Ejemplo 833 (Ejemplo 796)	85 mg (62 %)

Ejemplo 834N-[3-(4-(6-[4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]metanosulfonamida

5 A cloruro de metanosulfonilo (7 µl, 0,087 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 793 (50 mg, 0,079 mmol) en piridina (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío, al residuo se añadió a una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 11 mg (32 %) del Ejemplo 834 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 482 (M+H)⁺.

Ejemplo 835N-[3-(4-(6-[4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]bencenosulfonamida

20 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 834, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de bencenosulfonilo para proporcionar 18 mg (47 %) del Ejemplo 835 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,59 (m, 6H), 7,93 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 836N-[3-(4-(6-[4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]acetamida

30 A cloruro de acetilo (6,8 mg, 0,086 mmol) se añadió una solución del Ejemplo 793 (50 mg, 0,079 mmol) en piridina (1 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío, al residuo se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 2 mg (8 %) del Ejemplo 836 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,99 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 837N-[3-(4-(6-[4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

40 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 836, sustituyendo cloruro de acetilo por cloruro de benzoilo para proporcionar 14 mg (39 %) del Ejemplo 837 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,87 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 8383-(4-(6-[4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]carbamato de fenilo

50 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 594, sustituyendo el Ejemplo 395 por el Ejemplo 793 para proporcionar 4 mg (11 %) del Ejemplo 838 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,28 (s, 3H), 2,40-2,65 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 8396-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(5-[(E)-2-(4-piridinil)vinil]-3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 A una solución del Ejemplo 148 (100 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió 4-vinilpiridina (38 μ l, 0,35 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,63 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 42 mg (40 %) del Ejemplo 839 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,17 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,79 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 454 (M+H).

15 Ejemplo 8403-(2,2'-bitien-5-il)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

20 A una solución del Ejemplo 147 (50 mg, 0,116 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y etanol (0,3 ml) se añadió ácido 2-tiofenoborónico (22 mg, 0,175 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0,006 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μ m) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/minuto para proporcionar 12 mg (13 %) del Ejemplo 840 en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 7,13 (dd, J = 5,3, 3,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 433 (M+H).

30 Ejemplo 8413-(2,3'-bitien-5-il)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35 Se usó el procedimiento para el Ejemplo 840, sustituyendo ácido 2-tiofenoborónico por ácido 3-tiofenoborónico para proporcionar 32 mg (36 %) del Ejemplo 841 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,80 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,92 (s a, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,44 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,3 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 433 (M+H).

40 Ejemplo 8426-(4-morfolinilmetil)-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol45 Ejemplo 842 A3-cloro-1-(4-metilfenil)propan-1-ona

50 A una solución de cloruro de aluminio (55,0 g, 0,41 mol) en tolueno (220 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (50,0 g, 0,39 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con AcOEt. El extracto se neutralizó con NaHCO₃ al 10 %, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con *n*-heptano para dar el Ejemplo 842A (63,0 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

55 Ejemplo 842 B1-[4-(bromometil)fenil]-3-cloropropan-1-ona

60 Una mezcla del Ejemplo 842A (30,6 g, 0,17 mol) y *N*-bromosuccinimida (31,3 g, 0,17 mol) en CC14 (150 ml) se sometió a reflujo durante 2,2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con *n*-heptano y se recrystalizó en AcOEt para dar el Ejemplo 842B (22,5 g, 51 %) en forma de cristales incoloros.

65

Ejemplo 842C5-(bromometil)indan-1-ona

5 Una mezcla del Ejemplo 842B (22,5 g, 0,086 mol) y H₂SO₄ conc. (225 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua enfriada con hielo y AcOEt, y después se añadió carbono activado. El carbono activado se retiró por filtración y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ al 10 % y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, eluyente: AcOEt] para dar el Ejemplo 842C (14,7 g, 76 %) en forma de un sólido cristalino de color pardo.

10

Ejemplo 842D5-(morfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

15 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por morfolina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

Ejemplo 842E

20 6-(4-morfolinilmetil)-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 842D en el Ejemplo 138. p.f. 178-179 °C.

Ejemplo 843

25

N,N-dimetil-N-([3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil)amina

Ejemplo 843A

30 5-[(dimetilamino)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por dimetilamina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

35 Ejemplo 843B

N,N-dimetil-N-([3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil)amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 843A en el Ejemplo 138. p. f. 204-206 °C.

40

Ejemplo 844

N,N-dimetil-1-([3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil)-4-piperidinamina

45 Ejemplo 844A

5-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil)indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por 4-dimetilaminopiperidina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

50

Ejemplo 844B

N,N-dimetil-1-([3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil)-4-piperidinamina

55

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 844A en el Ejemplo 138. p. f. 96-98 °C.

Ejemplo 845

60 6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 845A

5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

65

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

Ejemplo 845B

6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 845 en el Ejemplo 138. p.f. 115-117 °C.

Ejemplo 846

10 6-(4-morfolinilmetil)-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 842D en el Ejemplo 138. p.f. 196-198 °C.

15 Ejemplo 847

6-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 847A

20 5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por N-etil piperazina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

25 Ejemplo 847

6-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 847A en el Ejemplo 138. p.f. 111-112 °C.

Ejemplo 848

35 6-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 847A en el Ejemplo 138. p.f. 169,5-170 °C.

Ejemplo 849

40 N,N-dimetil-N-[2-oxo-2-(4-{[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil}-1-piperazinil)etil]amina

Ejemplo 849A

45 5-[(4-{(dimetilamino)acetil}piperazin-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por 2-dimetilamino-1-piperazin-1-il-etanona y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

50 Ejemplo 849B

N,N-dimetil-N-[2-oxo-2-(4-{[3-(3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil}-1-piperazinil)etil]amina

55 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 849A en el Ejemplo 138. p.f. 190-191,5 °C.

Ejemplo 850

60 N,N-dimetil-N-[2-oxo-2-(4-{[3-(2-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il]metil}-1-piperazinil)etil]amina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 849A en el Ejemplo 138. p.f. 193-197 °C.

Ejemplo 851

65 6-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 851A

5-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metil piperazina por 2-piperazin-1-il-pirimidina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

Ejemplo 851B

10 6-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 851A en el Ejemplo 138. p.f. 245-247 °C.

15 Ejemplo 852

N,N-dietil-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]amina

Ejemplo 852A

20 6-[(dietilamino)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por dietilamina en el Ejemplo 56.

25 Ejemplo 852B

N,N-dietil-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]amina

30 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 852A en el Ejemplo 138. p.f. 157-158 °C.

Ejemplo 853

35 7-[(4-etilpiperazin-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 853A

6-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por N-etilpiperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 853B

45 7-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 853A en el Ejemplo 138. p.f. 221-223 °C.

Ejemplo 854

50 7-[(4-isopropilpiperazin-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 854A

55 6-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por N-isopropilpiperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 854B

60 7-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 854A en el Ejemplo 138. p.f. 182-185 °C.

65

Ejemplo 855

7-[[4-(2-metoxietilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 Ejemplo 855A

6- [[4-(2-metoxietilo)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-(2-metoxi-etil)-piperazina en el Ejemplo 56.

10

Ejemplo 855B

7- [[4-(2-metoxietilo)piperazin-1-ilo]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

15 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 855A en el Ejemplo 138. p.f. 140,5-141,5 °C.

Ejemplo 856

20 6-[[4-isonicotinoilpiperazin-1-ilo]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 856A

5- [[4-isonicotinoilpiperazin-1-il]metil]indan-1-ona

25 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-isonicotinoilpiperazina y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

30 Ejemplo 856B

6- [[4-isonicotinoilpiperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 856A en el Ejemplo 138. p.f. 218-220 °C.

Ejemplo 857

6-[[4-(pirazin-2-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 Ejemplo 857A

5- [[4-(pirazin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

45 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por piperazin-1-il-pirazin-2-il-metanona y el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C en el Ejemplo 56.

Ejemplo 857B

50 6- [[4-(pirazin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 857A en el Ejemplo 138. p.f. 202-204 °C.

Ejemplo 858

55

7-[[4-isonicotinoilpiperazin-1-ilo]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 858A

60 6-[[4-isonicotinoilpiperazin-1-ilo]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-isonicotinoilpiperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 858B

7-[[4-(isonicotinoil)piperazin-1-ilo]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 858A en el Ejemplo 138. p.f. 168-170 °C.

Ejemplo 859

10 7-[[4-(pirazin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 859A

15 6-[[4-(pirazin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por piperazin-1-il-pirazin-2-il-metanona en el Ejemplo 56.

Ejemplo 859B

20 7-[[4-(pirazin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 859A en el Ejemplo 138. p.f. 254-259 °C (sal 2HCl).

25

Ejemplo 860

7-[[4-(morfolin-4-ilacetilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 Ejemplo 860A

6- [[4-(morfolin-4-ilacetilo)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-(4-morfolino)-1-piperazin-1-il-etanona en el Ejemplo 56.

35

Ejemplo 860B

40 7- [[4-(morfolin-4-ilacetilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 860A en el Ejemplo 138. p.f. 240-242 °C.

45

Ejemplo 861

3-tien-3-il-7-(tiomorfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 861A

50 6- (tiomorfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por tiomorfolina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 861B

55 3-tien-3-il-7-(tiomorfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 861A en el Ejemplo 138. p.f. 193-195 °C.

60

Ejemplo 862

7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 57 en el Ejemplo 138. p.f. 200-204 °C.

Ejemplo 863

7-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 Ejemplo 863A

6- (pirrolidin-1-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por pirrolidina en el Ejemplo 56.

10

Ejemplo 863B

7-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

15 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 863A en el Ejemplo 138. p.f. 133-134 °C.

Ejemplo 864

20 *N,N*-dimetil-4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-carboxamida

Ejemplo 864A

N,N-dimetil-4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)metil]piperazin-1-carboxamida

25

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por dimetilamida del ácido piperazin-1-carboxílico en el Ejemplo 56.

Ejemplo 864B

30

N,N-dimetil-4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-carboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 864A en el Ejemplo 138. p.f. 214-216 °C (sal 2HCl).

35

Ejemplo 865

7-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil}-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 Ejemplo 865A

6-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil}indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por piperazin-1-il-pirrolidin-1-il-metanona en el Ejemplo 56.

45

Ejemplo 865B

7- {[4-(pirrolidin-1-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil}-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 865A en el Ejemplo 138. p.f. 214-216 °C.

Ejemplo 866

55

3-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-il}propanonitrilo

Ejemplo 866A

60

3-{4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)metil]piperazin-1-il}propanonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 3-piperazin-1-il-propionitrilo en el Ejemplo 56.

Ejemplo 866B

3-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-il}propanonitrilo

5 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 866A en el Ejemplo 138. p.f. 156-157 °C.

Ejemplo 867

10 3-tien-3-il-7-[[4-(3,3,3-trifluoropropilo)piperazin-1-il]metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 867A

15 6-[[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-(3,3,3-trifluoropropil)-piperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 867B

20 3-tien-3-il-7-[[4-(3,3,3-trifluoropropilo)piperazin-1-il]metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 867A en el Ejemplo 138. p.f. 195-200 °C (sal 3HCl).

25 Ejemplo 868

7-[[4-(morfolin-4-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 Ejemplo 868A

6- [(4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

35 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona en el Ejemplo 56.

Ejemplo 868B

40 7- [[4-(morfolin-4-ilcarbonilo)piperazin-1-il]metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 868A en el Ejemplo 138. p.f. 187,5-190 °C.

Ejemplo 869

45 3-tien-3-il-7-[[4-(tiomorfolin-4-ilacetilo)piperazin-1-il]metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 869A

50 6-[[4-(tiomorfolin-4-ilacetil)piperazin-1-il]metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-piperazin-1-il-2-tiomorfolin-4-il-etanona en el Ejemplo 56.

55 Ejemplo 869B

3-tien-3-il-7-[[4-(tiomorfolin-4-ilacetilo)piperazin-1-il]metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 869A en el Ejemplo 138. p.f. 226-228 °C.

Ejemplo 870

7- [(4-propilpiperazin-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65

Ejemplo 870A6- [(4-propilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-propilo piperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 870B7- [(4-propilpiperazin-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 870A en el Ejemplo 138. p.f. 185-187 °C.

Ejemplo 871

15 4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Ejemplo 871A

20 4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1-(*t*-butoxicarbonil)piperazina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 871B

25 4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 871A en el Ejemplo 138. p.f. 218-220 °C.

30

Ejemplo 872ácido 3-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]piperazin-1-il}propanoico

35 Una mezcla del Ejemplo 866 (0,22 g, 0,565 mmol) en HCl al 28 %/EtOH (7 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas, y después se concentró al vacío. Los residuos se disolvieron en agua, se basificaron con bicarbonato potásico y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. Una mezcla de este residuo y NaOH al 5 % (1 ml) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10 % y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se cristalizó añadiendo etanol y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y etanol para dar el Ejemplo 872 en forma de un sólido cristalino de color pardo (0,18 g, 66 %). p.f. 189-191 °C (sal 2HCl).

40

Ejemplo 873

45 3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 873A

50 6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1,2,4-triazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 873B

55 3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 873A en el Ejemplo 138. p.f. 243-245 °C.

60

Ejemplo 874

7- [(2-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65

Ejemplo 874A6-[(2-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]indan-1-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-metilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 874B7-[(2-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 874A en el Ejemplo 138. p.f. 230-234 °C (descomp.).

Ejemplo 8757-[(4-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazolEjemplo 875A6-[(4-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]indan-1-ona

20 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 4-metilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 875B7-[(4-metil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

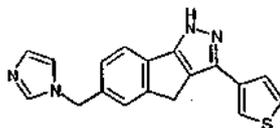
25 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 875A en el Ejemplo 138. p.f. 122-125 °C.

Ejemplo 8767-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazolEjemplo 876A6-(1H-pirazol-1-ilmetil)indan-1-ona

35 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por pirazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 876B7-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 876A en el Ejemplo 138. p.f. 245-247 °C.

Ejemplo 8776-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazolEjemplo 877A5-(1H-imidazol-1-ilmetil)indan-1-ona

55 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por imidazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

60

Ejemplo 877B

6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo, el Ejemplo 56 por el Ejemplo 877A y EtOH por DMF en el Ejemplo 138. p.f. 255-260 °C.

Ejemplo 878

10 3-tien-3-il-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 878A

5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

15 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 1,2,4-triazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 878B

20 3-tien-3-il-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 878A en el Ejemplo 138. p.f. 252-257 °C.

25 Ejemplo 879

6-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 Ejemplo 879A

5-(1H-pirazol-1-ilmetil)indan-1-ona

35 El producto deseado se preparó sustituyendo pirazol por N-metilpiperazina, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 879B

40 6-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 879A en el Ejemplo 138. p.f. 262-270 °C.

Ejemplo 880

45 6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 880A

50 5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 3,5-dimetilpirazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

55 Ejemplo 880B

6-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 880A en el Ejemplo 138. p.f. 257-260 °C.

Ejemplo 881

65 3-tien-3-il-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 881A

6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

5 Ejemplo 881B

6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)indan-1-ona

10 Se sustituyó N-metilpiperazina por 1,2,3-triazol y se sustituyó DMF por EtOH en el Ejemplo 56, dando como resultado una mezcla de isómeros que se separaron por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 881A (34 %) y el Ejemplo 881B (36 %).

Ejemplo 881C

15 3-tien-3-il-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 881A en el Ejemplo 138. p.f. 249-252 °C.

20 Ejemplo 882

3-tien-3-il-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

25 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 881B en el Ejemplo 138. p.f. 217-219 °C.

Ejemplo 883

30 7- [(2-isopropil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 883A

6- [(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

35 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-isopropilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 883B

40 7- [(2-isopropil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 883A en el Ejemplo 138. p.f. 128-129 °C.

45 Ejemplo 884

7-[(2-etil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 884A

50 6-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)-metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-etilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

55 Ejemplo 884B

7-[(2-etil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 884A en el Ejemplo 138. p.f. 238-239 °C.

Ejemplo 885

65 6-[(2-propil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 885A

5-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-(n-propilo)imidazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 885B

10 6-[(2-propil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 885A en el Ejemplo 138. p.f. 113-117 °C.

15 Ejemplo 886

7-[(4-metil-1H-pirazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 886A

20 6-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 4-metilpirazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

25 Ejemplo 886B

7-[(4-metil-1H-pirazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 886A en el Ejemplo 138. p.f. 261,5-263 °C.

Ejemplo 887

35 6-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-ilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 887A

5-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-isopropilimidazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 887B

45 6-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 887A en el Ejemplo 138. p.f. 259,5-262 °C.

50 Ejemplo 888

6-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 888A

55 5-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 2-etilimidazol, el Ejemplo 54 por el Ejemplo 842C y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

60

Ejemplo 888B

6-[(2-etil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 888A en el Ejemplo 138. p.f. 129-132 °C.

Ejemplo 889

3-tien-3-il-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 Ejemplo 889A

5-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)indan-1-ona

10 Se sustituyó 1,2,3-Triazol por N-metil piperazina. El Ejemplo 842C se sustituyó por el Ejemplo 54 y se sustituyó DMF por EtOH en el Ejemplo 56, dando como resultado una mezcla de isómeros que se separó por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 889A (32 %) y el Ejemplo 890A (57 %).

Ejemplo 889B

15 3-tien-3-il-6-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 889A en el Ejemplo 138. p.f. 238,5-241 °C.

20 Ejemplo 890

3-tien-3-il-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 890A

25 5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

30 Se sustituyó 1,2,3-triazol por N-metil piperazina. El Ejemplo 842C se sustituyó por el Ejemplo 54 y se sustituyó DMF por EtOH en el Ejemplo 56, dando como resultado una mezcla de isómeros que se separó por cromatografía ultrarrápida para dar el Ejemplo 889A (32 %) y el Ejemplo 890A (57 %).

Ejemplo 890B

35 3-tien-3-il-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 890A en el Ejemplo 138. p.f. 250-254 °C.

Ejemplo 891

40 3-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil]propanamida

Ejemplo 891A

45 5-(azidometil)indan-1-ona

Una mezcla del Ejemplo 842C (8,56 g, 38,0 mmol) y azida sódica (4,94 g, 76,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (43 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de acetato de etilo/ heptano) para dar el Ejemplo 891A en forma de un aceite de color amarillo (3,68 g).

Ejemplo 891B

55 6-(azidometil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 891A en el Ejemplo 138.

60 Ejemplo 891C

6-(azidometil)-1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 326 por el Ejemplo 891B en el Ejemplo 331.

65

Ejemplo 891D{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il}metilamina

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 391 por el Ejemplo 891C en el Ejemplo 395.

Ejemplo 891EN-((1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil)-3-cloropropanamida

10 Una mezcla del Ejemplo 891D (2,55 g, 5,17 mmol) y trietilamina (0,86 ml, 6,20 mmol) en THF (25 ml) a 5 °C se trató gota a gota con cloruro de 3-cloropropionilo (0,54 ml, 5,69 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 2 h, después se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con tolueno para dar el Ejemplo 891E en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (2,57 g).

Ejemplo 891FN-((1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil)-3-morfolin-4-ilpropanamida

20 Una mezcla del Ejemplo 891E (607 mg, 1,04 mmol), morfolina (232 mg, 2,29 mmol), NaHCO₃ (640 mg, 7,62 mmol) y NaI (311 mg, 2,07 mmol) en CH₃CN (13 ml) se calentó a reflujo durante 2 d, después se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el Ejemplo 891F en forma de un sólido en bruto (437 mg).

Ejemplo 891G3-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilo)metil]propanamida

30 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 891F en el Ejemplo 386. p.f. 205-207 °C.

Ejemplo 8922-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilo)metil]acetamidaEjemplo 892AN-((1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil)-2-cloroacetamida

40 El compuesto deseado se preparó sustituyendo cloruro de cloropropionilo por cloruro de cloroacetilo en el Ejemplo 891E.

Ejemplo 892BN-((1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil)-2-morfolin-4-ilacetamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891E por el Ejemplo 892A en el Ejemplo 891F.

Ejemplo 892C2-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)metil]acetamida

55 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 892B en el Ejemplo 386. p.f. 176-179 °C.

Ejemplo 8932-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]acetamidaEjemplo 893A6-(azidometil)indan-1-ona

65 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 842C por el Ejemplo 54 en el Ejemplo 891A.

Ejemplo 893B

7-(azidometil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se preparó sustituyendo tiofen-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 893A en el Ejemplo 138.

Ejemplo 893C

10 7-(azidometil)-1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 326 por el Ejemplo 893B en el Ejemplo 331.

Ejemplo 893D

15 {1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 391 por el Ejemplo 893C en el Ejemplo 395.

20 Ejemplo 893E

N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-2-cloroacetamida

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891D por Ejemplo 893D y cloruro de 3-cloropropionilo por cloruro de cloroacetilo en el Ejemplo 891E.

Ejemplo 893F

30 N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-2-morfolin-4-ilacetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891E por el Ejemplo 893E en el Ejemplo 891F.

Ejemplo 893G

35 2- morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]acetamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 893F en el Ejemplo 386. p.f. 185-186,5 °C.

40 Ejemplo 894

3- morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]propanamida

Ejemplo 894A

45 N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-3-cloropropanamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891D por el Ejemplo 893D en el Ejemplo 891E.

50 Ejemplo 894B

N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-3-morfolin-4-ilpropanamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891E por el Ejemplo 894A en el Ejemplo 891F.

55 Ejemplo 894C

3-morfolin-4-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]propanamida

60 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 894B en el Ejemplo 386. p.f. 228-230 °C.

Ejemplo 895

65 N-(2-morfolin-4-iletil)-N'-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilo)metil]urea

Ejemplo 895A

N-({1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il}metil)-N'-(2-morfolin-4-iletilo)urea

5 A una solución del Ejemplo 891D (800 mg, 1,62 mmol) en THF (15 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (320 mg, 1,94 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se añadió una solución de 4-(2-aminoetilo)morfolina (253 mg, 1,94 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc para dar un aceite en bruto. (326 mg).

10 Ejemplo 895B

N-(2-morfolin-4-iletil)-N'-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-ilo)metil]urea

15 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 895A en el Ejemplo 386. p.f. 168-170 °C.

Ejemplo 896

20 N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]nicotinamida

Ejemplo 896A

N-({1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)nicotinamida

25 El producto deseado se preparó sustituyendo propargilamina por el Ejemplo 893D, cloruro de benzoílo por cloruro de nicotinoílo y CH₂Cl₂ por THF en el Ejemplo 643.

Ejemplo 896B

30 N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]nicotinamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 896A en el Ejemplo 386. p.f. 286-286,5 °C.

35 Ejemplo 897

N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]isonicotinamida

Ejemplo 897A

40 N-({1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)isonicotinamida

El producto deseado se preparó sustituyendo propargilamina por el Ejemplo 893D, cloruro de benzoílo por cloruro de isonicotinoílo y CH₂Cl₂ por THF en el Ejemplo 643.

45 Ejemplo 897B

N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]isonicotinamida

50 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 897A en el Ejemplo 386. p.f. 278-281 °C.

Ejemplo 89855 N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]-2-tiomorfolin-4-ilacetamidaEjemplo 898A

60 N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-2-tiomorfolin-4-ilacetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891E por el Ejemplo 893E y morfolina por tiomorfolina en el Ejemplo 891F.

Ejemplo 898B

N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]-2-tiomorfolin-4-ilacetamida

5 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 898A en el Ejemplo 386. p.f. 221-224 °C.

Ejemplo 899

10 2-pirrolidin-1-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]acetamida

Ejemplo 899A

N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 891E por el Ejemplo 893E y morfolina por pirrolidina en el Ejemplo 891F.

Ejemplo 899B

20 2-pirrolidin-1-il-N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]acetamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 899A en el Ejemplo 386. p.f. 201-204 °C.

25 Ejemplo 900

N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]guanidina

30 Ejemplo 900A

N-({1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)guanidina

35 Una mezcla del Ejemplo 893D (500 mg, 1,01 mmol), clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamida (155 mg, 1,06 mmol) y diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,06 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con H₂O y EtOAc y se hizo básica con K₂CO₃. El precipitado resultante se recogió por filtración, después se lavó con H₂O y EtOAc para dar el Ejemplo 900A en forma de un sólido cristalino e incoloro (480 mg).

Ejemplo 900B

40 N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]guanidina

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 900A en el Ejemplo 386. p.f. 173-176 °C.

45 Ejemplo 901

ácido 4-oxo-4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]amino}butanoico

50 Ejemplo 901A

ácido 4-[(1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]amino]-4-oxobutanoico

55 Una mezcla del Ejemplo 893D (450 mg, 0,912 mmol) y anhídrido succínico (100 mg, 1,00 mmol) en tolueno (4 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con tolueno, dando el Ejemplo 901A en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (510 mg).

Ejemplo 901B

60 ácido 4-oxo-4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]amino}butanoico

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 901A en el Ejemplo 386. p.f. 235-236 °C.

65

Ejemplo 902

N-[[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-il]metil]-N'-(3-metilfenil)urea

5 Ejemplo 902A

3-tien-2-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por 1-indanona en el Ejemplo 138.

10

Ejemplo 902B

5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tiofeno-2-carbaldehído

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 146 por el Ejemplo 902A en el Ejemplo 326.

Ejemplo 902C

5-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tiofeno-2-carbaldehído

20

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 326 por el Ejemplo 902B en el Ejemplo 331.

Ejemplo 902D

(5-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-il)metanol

25

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 331 por el Ejemplo 902C en el Ejemplo 382.

Ejemplo 902E

30

3-[5-(azidometil)tien-2-il]-1-[bis(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 902D en el Ejemplo 391.

35 Ejemplo 902F

(5-{1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-ilo)metilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 391 por el Ejemplo 902E en el Ejemplo 395.

40

Ejemplo 902G

N-[[5-{1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-ilo)metil]-N'-(3-metilfenil)urea

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 396 por Ejemplo 902F, isocianato de fenilo por isocianato de m-tolilo en el Ejemplo 402.

Ejemplo 902H

50 N-[[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metil]-N'-(3-metilfenilo)urea

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 902G en el Ejemplo 386. p.f. 184-187 °C.

55 Ejemplo 903

N-[[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida

Ejemplo 903A

60

N-[[5-{1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-ilo)metil]-4-metilpiperazin-1-carboxamida

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 891D por el Ejemplo 902F y 4-(2-aminoetilo)morfolina por N-metilpiperazina en el Ejemplo 895A.

65

Ejemplo 903B

N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

5 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 903A en el Ejemplo 386. p.f. 143-145 °C.

Ejemplo 904

10 N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-4-morfolincarboxamida

Ejemplo 904A

15 N-([5-(1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-ilo)metil]morfoline-4-carboxamida

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 891D por el Ejemplo 902F y 4-(2-aminoetilo)morfolina por morfolina en el Ejemplo 895A.

Ejemplo 904B

20 N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-4-morfolincarboxamida

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 904A en el Ejemplo 386. p.f. 240-247 °C.

25 Ejemplo 905

N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-N'-(2-metoxietilo)urea

30 Ejemplo 905A

N-([5-(1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-ilo)metil]-N'-(2-metoxietilo)urea

35 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 891D por el Ejemplo 902F y 4-(2-aminoetilo)morfolina por en el Ejemplo 895A.

Ejemplo 905B

40 N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-N'-(2-metoxietilo)urea

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 905A en el Ejemplo 386. p.f. 164-166 °C.

45 Ejemplo 906

N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-N'-[2-(4-morfolinilo)etil]urea

Ejemplo 906A

50 N-([5-(1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-ilo)metil]-N'-(2-morfolin-4-iletilo)urea

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 891D por el Ejemplo 902F en el Ejemplo 895A.

Ejemplo 906B

55 N-([5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil]metil)-N'-[2-(4-morfolinilo)etil]urea

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 906A en el Ejemplo 386. p.f. 170-172,5 °C.

60 Ejemplo 907

[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metilcarbamato de 3-metilfenilo

65

Ejemplo 907A

(5-{1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}tien-2-ilo)metilcarbamato de 3-metilfenilo

- 5 A una solución de trifosgeno (133 mg, 0,450 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una mezcla del Ejemplo 902F (600 mg, 1,22 mmol) y diisopropiletilamina (189 mg, 1,46 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 10 min y se añadió en una porción una solución de m-cresol (13 0 mg, 1,22 mmol) y diisopropiletilamina (189 mg, 1,46 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a ta durante 20 h, después se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 EtOAc/heptano) para dar el Ejemplo 907A en forma de un sólido cristalino de color amarillo (500 mg).

Ejemplo 907B

[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metilcarbamato de 3-metilfenilo

- 15 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 907A en el Ejemplo 386. p.f. 158-160 °C.

Ejemplo 908

N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]urea

Ejemplo 908A

25 N-({1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metil)-N'-[2-(dimetilamino)etil]urea

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 4-(2-aminoetilo)morfolina por 1,1-dimetiletildiamina en el Ejemplo 895A.

Ejemplo 908B

N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ilo)metil]urea

- 35 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 908A en el Ejemplo 386. p.f. 247-249 °C.

Ejemplo 909

N-[[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-ilo)tien-2-il]metil]pirimidin-2-amina

Ejemplo 909A

N-[[5-{1-[bis(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il} tien-2-il]metil]pirimidin-2-amina

- 45 Una mezcla del Ejemplo 902F (700 mg, 1,42 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,84 mmol) y 2-cloropirimidina (190 mg, 1,70 mmol) en n-BuOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 7 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con una mezcla de EtOAc y THF. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptano para dar el Ejemplo 909A en forma de un aceite de color amarillo (430 mg).

Ejemplo 909B

N-[[5-(1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)tien-2-il]metil]pirimidin-2-amina

- 55 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 909A en el Ejemplo 386. p.f. 232-233 °C.

Ejemplo 910

60 N-[[3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il]metil]pirimidin-2-amina

Ejemplo 910A

N-({1-[bis(4-metoxifenilo)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il}metilo)pirimidin-2-amina

- 65 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 902F por el Ejemplo 893D en el Ejemplo 909A.

Ejemplo 910B

N-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]pirimidin-2-amina

5 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 910A en el Ejemplo 386. p.f. 259-260 °C.

Ejemplo 911

10 N-(3-metilfenil)-N'-({5-[6-(4-morfolinilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}metil)urea

Ejemplo 911 A

5-[6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]tiofeno-2-carbaldehído

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 146 por el Ejemplo 842 en el Ejemplo 326.

Ejemplo 911B

20 5-[1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]tiofeno-2-carbaldehído

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 326 por el Ejemplo 911A en el Ejemplo 331.

Ejemplo 911C

25 {5-[1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]tien-2-il}metanol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 331 por el Ejemplo 911B en el Ejemplo 382.

30 Ejemplo 911D

3-[5-(azidometil)tien-2-il]-1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 911C en el Ejemplo 391.

35

Ejemplo 911E

{5-[1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]tien-2-il}metilamina

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 391 por el Ejemplo 911D en el Ejemplo 395.

Ejemplo 911F

45 N-({5-[1-[bis(4-metoxifenil)metil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]tien-2-il}metil)-N'-(3-metilfenil)urea

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 396 por el Ejemplo 911E e isocianato de fenilo por isocianato de m-tolilo en el Ejemplo 402.

50 Ejemplo 911G

N-(3-metilfenil)-N'-({5-[6-(4-morfolinilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}metil)urea

55 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 382 por el Ejemplo 911F en el Ejemplo 386. p. f. 158,5-161 °C.

Ejemplo 912

60 6-metil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 912A

metanosulfonato de 4-bromo-3-metilbencilo

65 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por (4-bromo-3-metil-fenil)-metanol en el Ejemplo 54.

Ejemplo 912B

ácido 3-(4-bromo-3 -metilfenil)propanoico

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo bromuro de 4-bromobencilo por el Ejemplo 912A en el Ejemplo 1.

Ejemplo 912C

6-bromo-5-metilindan-1-ona

10 Una mezcla de Ejemplos 912C y 912D se obtuvo sustituyendo ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico por el Ejemplo 912B en el Ejemplo 3. Los dos isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida.

Ejemplo 912D

6-bromo-7-metilindan-1-ona

15 Una mezcla de Ejemplos 912C y 912D se obtuvo sustituyendo ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico por el Ejemplo 912B en el Ejemplo 3. Los dos isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida.

20 Ejemplo 912E

6'-bromo-5'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 6-bromo-1-indanona por el Ejemplo 912C en el Ejemplo 20.

Ejemplo 912F

(5'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-il)metanol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 912E en el Ejemplo 28.

Ejemplo 912G

35 6-(hidroximetil)-5-metilindan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 912F en el Ejemplo 51.

Ejemplo 912H

40 metanosulfonato de (6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 912G en el Ejemplo 54.

45 Ejemplo 912I

5- metil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 912H en el Ejemplo 56.

Ejemplo 912J

6-metil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 912I y tiofeno-3-carboxilato de fenilo por 2-carboxilato de tiofeno en el Ejemplo 138. p.f. 210-212 °C.

Ejemplo 913

60 6-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 913A

65 5- metil-6-(morfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 912H y N-metilpiperazina por morfolina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 913B

5 6- metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 913B y 2-carboxilato de tiofeno por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 209-210 °C.

10 Ejemplo 914

8-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

15 Ejemplo 914A

6'-bromo-7'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 6-bromo-1-indanona por el Ejemplo 912D en el Ejemplo 20.

20 Ejemplo 914B

(7'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-il)metanol

25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 914A en el Ejemplo 28.

Ejemplo 914C

6-(hidroximetil)-7-metilindan-1-ona

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 914B en el Ejemplo 51.

Ejemplo 914D

35 metanosulfonato de (4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 914C en el Ejemplo 54.

Ejemplo 914E

40 7- metil-6-(morfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 914D y N-metilpiperazina por morfolina en el Ejemplo 56.

45 Ejemplo 914F

8- metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 914E y por -carboxilato de tiofeno por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 272-274 °C.

Ejemplo 915

55 7-fluoro-6-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 915A

metanosulfonato de 3-bromo-4-fluorobencilo

60 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por (3-bromo-4-fluoro-fenil)-metanol en el Ejemplo 54.

Ejemplo 915B

65 ácido 3-(3-bromo-4-fluorofenilo)propanoico

El producto deseado se obtuvo sustituyendo bromuro de 4-bromobencilo por el Ejemplo 915A en el Ejemplo 1.

Ejemplo 915C

5 5- bromo-6-fluoroindan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico por el Ejemplo 915B en el Ejemplo 3.

Ejemplo 915D

10 5'-bromo-6'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 6-bromo-1-indanona por el Ejemplo 915C en el Ejemplo 20.

15 Ejemplo 915E

(6'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indenil-5'-il])metanol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 915D en el Ejemplo 28.

20 Ejemplo 915F

6- fluoro-5-(hidroximetil)indan-1-ona

25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 915E en el Ejemplo 51.

Ejemplo 915G

metanosulfonato de (6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 915F en el Ejemplo 54.

Ejemplo 915H

35 6- fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por Ejemplo 915G y N-metil piperazina por morfolina en el Ejemplo 56.

40 Ejemplo 915I

7-fluoro-6-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 915H y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3- carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 221,5-222 °C.

Ejemplo 916

7-fluoro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50 Ejemplo 916A

6- fluoro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 915G en el Ejemplo 56.

Ejemplo 916B

7- fluoro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 916A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 115-118 °C.

Ejemplo 917

5-metil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 Ejemplo 917A

metanosulfonato de 4-bromo-2-metilbencilo

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por (4-bromo-2-metil-fenil)-metanol en el Ejemplo 54.

10

Ejemplo 917B

ácido 3-(4-bromo-2-metilfenil)propanoico

15 El producto deseado se obtuvo sustituyendo bromuro de 4-bromobencilo por el Ejemplo 917A en el Ejemplo 1.

Ejemplo 917C

6-bromo-4-metilindan-1-ona

20

El producto deseado se obtuvo sustituyendo ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico por el Ejemplo 917B en el Ejemplo 3.

Ejemplo 917D

25 6'-bromo-4'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 6-bromo-1-indanona por el Ejemplo 917C en el Ejemplo 20.

Ejemplo 917E

30

(4'-metil-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-ilo)metanol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 917D en el Ejemplo 28.

35 Ejemplo 917F

6-(hidroximetil)-4-metilindan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 917E en el Ejemplo 51.

40 Ejemplo 917G

metanosulfonato de (7-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 917F en el Ejemplo 54.

45

Ejemplo 917H

4- metil-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indan-1-ona

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G en el Ejemplo 56.

Ejemplo 917I

5 metil-7-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 917H y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 235-236 °C.

Ejemplo 918

60

5-metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 918A

4-metil-6-(morfolin-4-ilmetil)indan-1-ona

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G y N-metilpiperazina por morfolina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 918B

10 5- metil-7-(morfolin-4-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 918A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 232-233 °C.

15 Ejemplo 919

7-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-5-metil-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 919A

20 6-[(4-etilpiperazin-1-il)etil]-4-metilindan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G y N-metilpiperazina por N-etilpiperazina en el Ejemplo 56.

25

Ejemplo 919B

7-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-5-metil-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 919A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 230-231 °C.

Ejemplo 920

35 7-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-5-metil-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 920A

40 6-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-4-metilindan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G y N-metilpiperazina por N-isopropilpiperazina en el Ejemplo 56.

45 Ejemplo 920B

7-[(4-isopropilpiperazin-1-il)metil]-5-metil-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 920A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 113-114 °C.

50

Ejemplo 921

5-metil-7-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 Ejemplo 921A

4-metil-6-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por 2-metilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

60

Ejemplo 921B

5-metil-7-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 921A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 255-265 °C (descomp.).

Ejemplo 922

5

5-metil-7-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 922A

10

4-metil-6-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

Una mezcla del Ejemplo 922A y el Ejemplo 922B se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por 4-metilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56. Los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida.

15

Ejemplo 922B

4-metil-6-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]indan-1-ona

20

Una mezcla del Ejemplo 922A y el Ejemplo 922B se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por 4-metilimidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56. Los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida.

25

Ejemplo 922C

5- metil-7[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 922A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 240-242 °C.

30

Ejemplo 923

5-metil-7-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 922B y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 290-292 °C.

Ejemplo 924

40

5- metil-7-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 924A

6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-metilindan-1-ona

45

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por imidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 924B

50

5-metil-7-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 924A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 260-264 °C.

55

Ejemplo 925

5-metil-7-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60

Ejemplo 925A

4-metil-6-(1H-pirazol-1-ilmetil)indan-1-ona

65

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por pirazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 925B

5-metil-7-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 925A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 271-274 °C.

Ejemplo 926

10 5-metil-3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 926A

4- metil-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

15 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 917G, N-metilpiperazina por 1,2,4-triazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 926B

20 5-metil-3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 926A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 255-257 °C.

25 Ejemplo 927

5- fluoro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 Ejemplo 927A

metanosulfonato de 4-bromo-2-fluorobencilo

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por (4-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol en el Ejemplo 54.

35 Ejemplo 927B

ácido 3-(4-bromo-2-fluorofenil)propanoico

40 El producto deseado se obtuvo sustituyendo bromuro de 4-bromobencilo por el Ejemplo 927A en el Ejemplo 1.

Ejemplo 927C

6- bromo-4-fluoroindan-1-ona

45 El producto deseado se obtuvo sustituyendo ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico por el Ejemplo 927B en el Ejemplo 3.

Ejemplo 927D

50 6'-bromo-4'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el 6-bromo-1-indanona por el Ejemplo 927C en el Ejemplo 20.

Ejemplo 927E

55 (4'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-6'-il)metanol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 927D en el Ejemplo 28.

60 Ejemplo 927F

4-fluoro-6-(hidroximetil)indan-1-ona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 927E en el Ejemplo 51.

65

Ejemplo 927Gmetanosulfonato de (7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)metilo

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 927F en el Ejemplo 54.

Ejemplo 927H4- fluoro-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)indan-1-ona

10 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 927G, N-metilpiperazina por imidazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 927I5- fluoro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

15 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 927H y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 274-276 °C.

Ejemplo 9285-fluoro-3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

20 Ejemplo 928A

4- fluoro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)indan-1-ona

25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 927G, N-metilpiperazina por 1,2,4-triazol y EtOH por DMF en el Ejemplo 56.

Ejemplo 928B5- fluoro-3-tien-3-il-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 928A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por tiofeno-3-carboxilato de fenilo en el Ejemplo 138. p.f. 236-239 °C.

Ejemplo 9293-tien-3-il-7-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazolEjemplo 929A

35 (3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)acetonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 54 (10,2 g, 42,5 mmol) y NaCN (4,1 g, 84,9 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter diisopropílico, dando el Ejemplo 929A en forma de cristales de color pardo (5,6 g).

Ejemplo 929B(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)acetato de etilo

40 Una solución del Ejemplo 929A (5,6 g, 32,7 mmol) en HCl al 28 %/EtOH (56 ml) se agitó a 50 °C durante 2,2 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O y se ajustó a un pH básico usando una solución ac. sat. NaHCO₃, después se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de EtOAc/heptano) para dar el Ejemplo 929B en forma de un aceite de color amarillo (3,1 g)

Ejemplo 929C6-(2-hidroxietil)indan-1-ol

65

Una mezcla del Ejemplo 929B (3,0 g, 13,8 mmol) y NaBH₄ (1,56 g, 41,4 mmol) en THF (30 ml) se calentó a reflujo durante 30 min y después se añadió MeOH (3 ml) a la mezcla. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el Ejemplo 929C en forma de un aceite incoloro (2,5 g).

5 Ejemplo 929D
6-(2-hidroxietil)indan-1-ona
 10 Una suspensión del Ejemplo 929C (2,3 g, 13 mmol) y MnO₂ (16,5 mmol) en tolueno (23 ml) se agitó a 40 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se filtró dos veces. El filtrado se evaporó para dar el Ejemplo 929D en forma de un aceite de color amarillo (1,9 g).

15 Ejemplo 929E
metanosulfonato 2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etilo
 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 929D en el Ejemplo 54.

20 Ejemplo 929F
6-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]indan-1-ona
 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 929E en el Ejemplo 57 e imidazol por 1,2,4-triazol, y calentando la reacción a 80 °C en lugar de agitar a ta.

Ejemplo 929G
3-tien-3-7-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol
 30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 929F por ejemplo 56 en el Ejemplo 138. p.f. 167-168 °C.

Ejemplo 930
 35 7-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 930A
6-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]indan-1-ona
 40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 929E en el Ejemplo 57 y calentando la reacción a 80 °C en lugar de agitar a ta.

Ejemplo 930B
 45 7-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol
 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 930A por ejemplo 56 en el Ejemplo 138. p.f. 212-216 °C (sal de HCl).

50 Ejemplo 931
6-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 Ejemplo 931A
(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetonitrilo
 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 55 en el Ejemplo 929A.

60 Ejemplo 931B
(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo
 65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 929A por el Ejemplo 931A en el Ejemplo 929B.

Ejemplo 931C5-(2-hidroxietil)indan-1-ol

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 929B por el Ejemplo 931B en el Ejemplo 929C.

Ejemplo 931D5-(2-hidroxietil)indan-1-ona

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 929C por el Ejemplo 931C en el Ejemplo 929D.

Ejemplo 931E

15 metanosulfonato de 2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil

El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 931D en el Ejemplo 54.

Ejemplo 931F

20 5-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 931E en el Ejemplo 57 y calentando la reacción a 80 °C en lugar de agitar a ta.

25 Ejemplo 931 G

6-[2-(1 H-imidazol-1-il)etil]-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 931F en el Ejemplo 138. p.f. 160-165 °C (sal de HCl).

Ejemplo 932 (A-788289.0)

35 {4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]piperazin-1-il}acetonitrilo

Ejemplo 932A

40 6- (piperazin-1-ilmetil)indan-1-ona

Una solución del Ejemplo 871A (0,83 g, 2,50 mmol) en HCl acuoso al 10 % (4 ml) se agitó a 60 °C durante 15 min. La solución se llevó a pH básico mediante la adición de K₂CO₃, después se concentró al vacío para dar un sólido en bruto.

Ejemplo 932B

45 {4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil]piperazin-1-il}acetonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 932A (2,50 mmol), cloroacetonitrilo (0,16 ml, 2,50 mmol) y K₂CO₃ (0,69 g, 5,00 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 21 h. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el Ejemplo 932B en forma de un aceite viscoso de color pardo(0,70 g).

Ejemplo 932C

55 Nombre

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 932B en el Ejemplo 138. p.f. 176-179 °C.

Ejemplo 933

60 7- (piperazin-1-ilmetil)-3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 871A por el Ejemplo 871B en el Ejemplo 932A. p.f. 125-130 °C.

65

Ejemplo 934

ácido 4-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]piperazin-1-il}butanoico

5 Ejemplo 934A

4-{4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil]piperazin-1-il}butanenitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo N-metilpiperazina por 4-piperazin-1-il-butironitrilo en el Ejemplo 56.

10

Ejemplo 934B

4-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroinden[1,2-c]pirazol-7-il)metil]piperazin-1-il}butanenitrilo

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 934A en el Ejemplo 138.

Ejemplo 934C

ácido 4-{4-[(3-tien-3-il-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]piperazin-1-il}butanoico

20

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 866 por el Ejemplo 934B en el Ejemplo 872. p.f. 195-198 °C (sal 2HCl).

Ejemplo 935

25

N-[(3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]-N,N-dimetilamina

Ejemplo 935A

30 6-[(dimetilamino)metil]indan-1-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por dimetilamina en el Ejemplo 56.

Ejemplo 935B

35

N-[(3-(5-bromotien-3-il)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]-N,N-dimetilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 935A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138.

40

Ejemplo 935C

N-[(3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil]-N,N-dimetilamina

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 935B y fenil propargil éter por el Ejemplo 127 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de proceso 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 6 H) 3,27 (s, 3 H) 3,51 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,37 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 9,66 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 408,1 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 936

55

N,N-dimetil-2-[(3-{5-[3-(tetrahidro-2-furanvlmetoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)oxil]-acetamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 265 y fenil propargil éter por el Ejemplo 624 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,53-1,60 (m, 1H) 1,74-1,86 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H) 2,86 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,47-3,52 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H) 3,73-3,77 (m, 1H) 3,78 (s, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H) 4,46 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,59-7,96 (s a, 1H) 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), EM (IEN(+)) m/e 478,0 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 937

N,N-dimetil-*N*-({3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol-7-il}metil)amina

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 935A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,78 (s, 6 H) 3,87 (s, 2H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H) 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 9,85 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 426,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 938

15 3-(5-bromo-3-tienil)-6-(1H-tetraazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol

Ejemplo 938A

20 5-(1H-tetraazol-1-ilmetil)indan-1-ona

A una solución de tetrazol (solución al 3 % en peso en CH₃CN, 77 ml, 26,0 mmol) en CH₃CN (140 ml) a temperatura ambiente se añadió el Ejemplo 55 (5,0 g, 20,8 mmol) equiv.) y Et₃N (3 ml, 21,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se concentró sobre gel de sílice. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 %/CH₂C₁₂. Se co-eluyeron dos isómeros. El material se sometió de nuevo a cromatografía, eluyendo MeOH al 1 %-cloruro de metileno. El Ejemplo 938A se aisló como el producto principal (1,83 g, 41 %). EM (IEN(+)) m/e 215,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 938B

30 3-(5-bromo-3-tienil)-6-(1H-tetraazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 938A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,82 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 13,19 (s, 1H).

Ejemplo 939

40 5-(4-{7-[(dimetilamino)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol-3-il}-2-tienil)-4-pentinenitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 935A y fenil propargil éter por pent-4-inenitrilo en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el producto deseado en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,78 (s, 6 H) 2,81-2,89 (m, 4 H) 3,88 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H) 7,65-7,68 (m, 2H), 7,83 (s, 1H) 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 9,65 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 373,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 940

50 4-({3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol-7-il}metil)-2-piperazinona

Ejemplo 940A

55 4-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil]piperazin-2-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por piperazin-2-ona en el Ejemplo 56.

Ejemplo 940B

60 4-({3-[5-bromotien-3-il]-1,4-dihidroindeno[1,2-*c*]pirazol-7-il}metil)piperazin-2-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 940A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138. EM (IEN(+)) m/e 428,9, 430,6 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 940C4-((3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-il)metil)-2-piperazinona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 940B en el Ejemplo 126. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,56-2,59 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H) 7,02-7,06 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H) 7,59 (s, 1H) 7,71 (s ap., 2H), 7,86 (s, 1H) 13,15 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 481,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 941[(3-(4-(6-f(4-metil-1-piperazinil)metil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]oxi}acetato de etiloEjemplo 941A

15 (prop-2-iniloxi)acetato de etilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-isopropoxietanol por glicolato de etilo en el Ejemplo 613.

20 Ejemplo 941B[(3-(4-(6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]oxi}acetato de etilo

25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por el Ejemplo 941A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 941B en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 2,95-3,58 (m, 8 H) 3,84 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,90 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 491,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9422-[(3-(4-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]oxi}acetamida

35 Una mezcla del Ejemplo 941B (120 mg) y NH₃ 2 M/MeOH (2 ml, 4,0 mmol) se agitó a TA durante 3 d, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 942 en forma de la sal de ácido trifluoroacético (130 mg/ 67 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,81 (s, 3 H) 2,92-3,59 (m, 8 H) 3,84 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,23-7,27 (s a, 1H), 7,27-7,31 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 462,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 9433-(5-[3-(fenilsulfonil)-1-propinil]-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 A una solución del Ejemplo 719 (110 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (4 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se añadió gota a gota una solución de Oxona® (280 mg, O activo al 4,5 %; 0,78 mmol) en H₂O (3 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y a ta durante 1,1 h, después se extrajo con THF-Et₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O mientras se ajustaba la fase acuosa a pH 7-8 mediante la adición de una pequeña cantidad de NaHCO₃, después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min y el producto se purificó adicionalmente por recristalización (EtOAc/ hexanos) para dar el Ejemplo 943 (19,1 mg, 16 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 7,55-7,57 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 3 H) 8,72 (s, 1H), 13,24 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 498,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9443-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por metil propargil éter en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 944 en forma de una

65

sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,81 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,53-7,59 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,18 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 388,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 945

3-[5-(1-heptinil)-3-tienil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

10 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por 1-heptin en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 945 en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,90 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,30-1,43 (m, 4 H) 1,54-1,60 (m, 2H), 2,15 (s, 3 H) 2,23-2,45 (m, 8 H) 2,47-2,54 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 15 7,47 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 946

6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-[5-(1-pentinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

20 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por 1-pentina en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 946 en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,01 (t, J = 7,33 Hz, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,28-2,44 (m, 8 H) 2,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 947

6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(5-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-propinil]-3-tienil)-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

35 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por el Ejemplo 632 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 947 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,20-3,61 (m, 10 H) 3,68-3,73 (m, 2H), 3,79-3,81 (m, 1H) 3,83 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 40 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 948

3-(5-[3-[2-(difluorometoxi)etoxi]-1-propinil]-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

45 Ejemplo 948A

3-[2-(difluorometoxi)etoxi]prop-1-ina

50 Se combinaron (2-prop-2-iniloxi)etanol (1,3 g, 13 mmol) y Na₂SO₄ (370 mg, 2,6 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) y se trataron con ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2,5 g, 14 mmol). El matraz se equipó con un condensador enfriado por agua y el condensador se equipó con una trampa que contenía NaOH y se mantuvo a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a ta, se diluyó con una solución saturada de Na₂CO₃ (25 ml) y se extrajo con Et₂O (100 ml). La fase de Et₂O se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:1 de pentano:Et₂O) y después se purificó adicionalmente con una segunda columna ultrarrápida (2:1 de CH₂Cl₂:Et₂O) para dar el compuesto del título (0,125 g, 6,4 %).

Ejemplo 948B

60 3-(5-[3-[2-(difluorometoxi)etoxi]-1-propinil]-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol

65 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 126 excepto porque se usó 3-(5-bromotien-3-il)-6-[(4-metilpiperazin-1-ilo)metil]-1,4-dihidroindenof[1,2-c]pirazol y 3-[2-(difluorometoxi)etoxi]prop-1-ina en lugar de 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo y (prop-2-iniloxi)benzeno. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % (TFA)

durante 8 minutos (tiempo de operación 10 minutos) a un caudal de 40 ml/min para dar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,82 (s, 3 H) 3,02-3,61 (m, 8 H) 3,72-3,73 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,96-4,05 (m, 5 H) 4,50 (s, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 499,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 949

3-(5-(3-[4-(4-piridinilo)fenoxi]-1-propinil)-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 Ejemplo 949A

4-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]piridina

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 4'-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)fenol por 4-(4-piridinilo)fenol en el Ejemplo 647. EM (IEN(+)) m/e 209,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 949B

3-(5-(3-[4-(4-piridinilo)fenoxi]-1-propinil)-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

20 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 949A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 20 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 949B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,65-8,98 (m, 3 H), 8,12 (s a, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1 H.), 7,47 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,80 (s, 2H), EM (IEN(+)) m/e 527,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 950

3-(5-(3-[4-(4-piridinilo)fenoxi]-1-propinil)-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 949A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 950 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,90-9,01 (m, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,50-8,58 (m, 2 H), 8,20-8,30 (m, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,79 (s, 2H), EM (IEN(+)) m/e 527,1 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 951

3-(5-{3-[4-(3-piridinil)fenoxi]-1-propinil}-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40

Ejemplo 951A

3-[4-(prop-2-iniloxi)fenil]piridina

45

El producto deseado se preparó sustituyendo 4'-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenol por 4-(3-piridinil)fenol en el Ejemplo 647. EM (IEN(+)) m/e 209,9 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 951B

3-(5-(3-[4-(3-piridinil)fenoxi]-1-propinil)-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 951A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 951B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,91-9,26 (m, 1 H). 8,73 (s a, 2H), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 2H). EM (IEN(+)) m/e 527,1 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 952

3-(5-(3-[4-(3-piridinil)fenoxi]-1-propinil)-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 951A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un

gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 952 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,87-9,25 (m, 1H), 8,61-8,87 (m, 2H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 2H). EM (IEN(+)) m/e 527,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 953

3-[4-(3-fenoxi-1-propinil)-2-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 Ejemplo 953A

3-(4-bromotien-2-il)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 873A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 125 en el Ejemplo 138. EM (IEN(+)) m/e 397,9. 399,9 (patrón de Br) (M+H)⁺.

15 Ejemplo 953B

20 3-[4-(3-fenoxi-1-propinil)-2-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 953A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 953B en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,75 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 450,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 954

30 3-(4-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por Ejemplo 953A y fenil propargil éter por el Ejemplo 127 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 954 en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,26 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 5,6, 3,7 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 432,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 955

40 6,7-bis(2-metoxevthoxi)-3-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 Ejemplo 955A

5,6-bis(2-metoxietoxi)indan-1-ona

Una mezcla del Ejemplo 63 (500 mg, 3,04 mmol). 2-bromoetil metil éter (5,0 g, 36,0 mmol) y K₂CO₃ (5,0 g, 36,2 mmol) en DMF (18 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad, se recogió en EtOAc (80 ml) y MeOH (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de EtOAc/hexanos) para dar el Ejemplo 955A (554 mg, 65 %).

50 Ejemplo 955B

55 3-(5-bromotien-3-il)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 955A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138. EM (APCI(+)) m/e 465,5 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 955C

6,7-bis(2-metoxietoxi)-3-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroinden[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 955B y fenil propargil éter por metil propargil éter en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry

C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 955C en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,34 (s ap, 9 H) 3,67-3,71 (m, 6 H) 4,14-4,18 (m, 4 H) 4,39 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 956

3-(5-(3-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1-propinil)-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 956A

4-[2-(prop-2-iniloxi)etil]morfolina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-isopropoxietanol por 4-(2-hidroxietil)-morfolina en el Ejemplo 613. EM (APCI) m/e 170,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 956B

3-(5-{3-[2-(4-morfolinilo)etoxi]-1-propinil}-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 956A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 956B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,81 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,77-4,03 (m, 8 H), 3,37-3,51 (m, 4 H), 3,07-3,23 (m, 2H), EM (IEN(+)) m/e 487,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 957

3-(5-{3-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1-propinil}-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 956A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 957 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,80 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,65-4,06 (m, 8 H), 3,38-3,62 (m, 4 H), 3,06-3,22 (m, 2H), EM (IEN(+)) m/e 487,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 958

3-(5-{3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1-propinil}-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 95 8A

1-(2-metoxietil)-4-(prop-2-iniloxi)benceno

El producto deseado se preparó sustituyendo 4'-1-(1H-1, 2,4-triazol-1-ilo)fenol por 4-(2-metoxietil)fenol en el Ejemplo 647. Fr 0,62 (EtOAc al 5 %/CH₂Cl₂)

Ejemplo 958B

3-(5-{3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-1-propinil}-3-tienil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-clpirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 958A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 958B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,72 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d a, J = 9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (s, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,50 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,75 (t, J = 6 Hz, 2H), EM (IEN(+)) m/e 530,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 959

3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil 4-morfolincarboxilato

Ejemplo 959A

morfolin-4-carboxilato de prop-2-inilo

5 A una solución de morfolina (875 mg, 10 mmol) y trietilamina (2,53 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de propargilo (1,19 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C después a ta durante una noche. La reacción se vertió en H₂O y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en Et₂O y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para dar el Ejemplo 959A (1,14 g, 67 %). EM (APCI) m/e 170,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 959B

4-morfolinocarboxilato de 3-(4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil)-2-propinilo

15 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 y fenil propargil alcohol por el Ejemplo 958A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 959B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,76 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,84 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 4H). EM (CI) m/e 487,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 960

25 3-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-6-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 180 y fenil propargil éter por metil propargil éter en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,48-2,51 (m, 4H) 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H) 3,58-3,60 (m, 4H) 3,78 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 7,86 (s, 1H) 12,95 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 436,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 961

35 3-[5-[3-(3-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 961A

1-fluoro-3-(prop-2-iniloxi)benceno

40 Se combinaron 3-fluorofenol (4,2 g, 32,5 mmol), bromuro de propargilo (6,5 g, 55,0 mmol) y K₂CO₃ (17 g) en acetona (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enriar a ta, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con Et₂O. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10:1 de pentano/ Et₂O) para dar el Ejemplo 961A (5,46 g, 97 %).

Ejemplo 961B

3-(5-[3-(3-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 961A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 961B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,83 (td, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 6,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H) 6,94 (dt, J = 11,2, 2,3 Hz, 1H) 7,24 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H) 7,34-7,49 (m, 1H) 7,53-7,55 (m, 2H), 7,73 (s, 1H) 7,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 468,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 962

60 3-[5-[3-(2-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 962A

1-fluoro-2-(prop-2-iniloxi)benceno

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-fluorofenol por 2-fluorofenol en el Ejemplo 961A.

Ejemplo 962B

3-{5-[3-(2-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 962A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 962B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H) 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,24 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H) 7,26 (ddd, J = 11,7, 8,4, 1,5 Hz, 1H) 7,32 (td, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H) 7,53-7,55 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 468,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 963

15 3-{5-[3-(4-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 963A

1-fluoro-4-(prop-2-iniloxi)benceno

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-fluorofenol por 4-fluorofenol en el Ejemplo 961A.

Ejemplo 963B

25 3-(5-bromotien-3-il)-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 881A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138. EM (IEN(+)) m/e 397,9. 399,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 963C

3-{5-[3-(4-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 963B y fenil propargil éter por el Ejemplo 963A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 963C en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 9,0, 4,4 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H) 7,54-7,56 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). EM (IEN(+)) m/e 468,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 964

3-{5-[3-(3-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 963B y fenil propargil éter por el Ejemplo 961A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 964. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,83 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H) 6,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H) 6,94 (dt, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H) 7,25 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,35-7,39 (m, 1H) 7,54-7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 468,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 965

3-{5-[3-(2-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 963B y fenil propargil éter por el Ejemplo 962A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 965 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H) 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,24-7,28 (m, 2H), 7,32 (td, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H) 7,54-7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 468,1 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 9663-[5-[3-(3-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por el Ejemplo 961A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 966 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,80 (s, 3 H) 2,96-3,52 (m, 8H) 3,83 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,84 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H) 6,91 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H) 6,93-6,96 (m, 1H) 7,35-7,39 (m, 2H), 7,58 (s, 1H) 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 499,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9673-(5-[3-(2-fluorofenoxi)-1-propinil]-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

15 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por el Ejemplo 962A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 967 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,80 (s, 3 H) 2,97-3,50 (m, 8H) 3,83 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H) 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,26 (ddd, J = 11,7, 8,1, 1,4 Hz, 1H) 7,32 (td, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 499,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9686-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(5-[(trimetilsilil)etinil]-3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 y fenil propargil éter por tri-metilsililacetileno en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 968 en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,00 (s, 9 H) 2,54 (s, 3 H) 2,70-3,30 (m, 8 H) 3,58 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,32 (s, 1H) 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 447,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9693-(5-etinil-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 Una mezcla del Ejemplo 968 (130 mg, 0,29 mmol) y TBAF (250 mg, 0,96 mmol) en THF (3 ml) se agitó a durante 0,0 h. La reacción se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1 de EtOAc/MeOH) para dar 77 mg (71 %) del producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,00 (s, 1H), 2,18 (m, 4 H), 2,38 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 13,05 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 375,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9703-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-onaEjemplo 970A3-(5-bromotien-3-il)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona

55 El Ejemplo 148 (800 mg, 1,87 mmol) y Cs₂CO₃ (2 g, 6,14 mmol) se recogió en DMF (180 ml), y se burbujeó una corriente de aire a través de la mezcla según se calentaba a 90 °C durante una noche. Después de enriar a ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH/ NH₄OH, 90:9:1) para dar el Ejemplo 970A (503 mg, 60 %). EM (IEN(+)) m/e 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 970B3-[5-(3-metoxi-1-propinil)-3-tienil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 260 por el Ejemplo 970A y sulfuro de fenil propargilo por metil propargil éter en el Ejemplo 657. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8

(25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 970B en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,77 (s, 3 H) 2,88-3,14 (m, 8 H) 3,33 (s, 3 H) 3,68 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,58 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 13,74 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 971

3-(5-bromo-3-tienil)-6-(2-metoxietoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 971A

5-(2-metoxietoxi)indan-1-ona

Una mezcla de 5-hidroxi-1-indanona (0,87 g, 5,88 mmol), 2-bromoetil metil éter (1,8 g, 12,9 mmol) y K₂CO₃ (2,0 g, 14,5 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La solución se decantó y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente del 10 % al 90 % de EtOAc en hexanos) para dar el Ejemplo 971A (1,02 g, 84 %). EM (IEN(+)) m/e 207,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 971B

3-(5-bromo-3-tienil)-6-(2-metoxietoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 971A y tiofeno-2-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 113 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,33 (s, 3 H) 3,67-3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,13-4,16 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,80 (s, 1H) 12,95 (s, 1H). EM (IEN(+)) m/e 390,9, 392,8 (patrón de Br) (M+H)⁺.

Ejemplo 972

N-[3-(4-{7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)-2-propinil]-2-piridincarboxamida

Ejemplo 972A

N-prop-2-inilpiridin-2-carboxamida

Una solución de propargilamina (1,00 g, 18,2 mmol), clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (1,67 g, 9,08 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se repartió entre H₂O y THF/Et₂O. La fase acuosa se trató con una solución de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O, EtOAc y CH₂Cl₂. Los extractos de EtOAc y CH₂Cl₂ combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el Ejemplo 972A en forma de un sólido cristalino de color pardo (0,37 g, 26 %). EM (IEN(+)) m/e 161,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 972B

N-[3-(4-{7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)-2-propinil]-2-piridincarboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 260 por el Ejemplo 149 y sulfuro de fenil propargilo por el Ejemplo 972A en el Ejemplo 657. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min y la fracción más pura se recogió en una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O/THF y CH₂Cl₂ para dar el Ejemplo 972B en forma de la base libre (30 mg, 17 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,25-2,48 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,54 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,24 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H) 8,74 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H) 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 9,28 (t, J = 5,4 Hz, 1H) 13,13 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 509,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 973

3-{5-[3-(fenilsulfinil)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Una solución del Ejemplo 719 (60 mg, 0,13 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) a 0 °C se trató con una solución de Oxone® (30 mg, O activo al 4,5 %, 0,083 mmol) en H₂O (3 ml), se calentó a y se agitó durante 3 h. Se añadieron gota a gota 20 mg más de Oxona® (0,056 mmol) en H₂O (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h más. La mezcla se concentró en una solución diluida de NaHCO₃ y se extrajo con THF/Et₂O (2:1) y CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el residuo se cristalizó en DMSO/MeOH. El producto en bruto se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH, se concentró a sequedad y se trituró con Et₂O para dar el Ejemplo 973 (12 mg, 16 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 4,19 (d, J = 16,5 Hz, 1H) 4,35 (d, J = 16,5 Hz, 1H) 5,50 (s, 2H), 7,24 (dd, J =

7,8, 1,0 Hz, 1H) 7,54-7,67 (m, 6 H) 7,72-7,78 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,19 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 482,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 974

5 N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

Ejemplo 974A

10 N-(3-clorofenil)-N-prop-2-inilamina

Una solución de 3-cloroanilina (1,0 g, 7,8 mmol), bromuro de propargilo (0,95 ml, 8,6 mmol) y diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) en tolueno (23 ml) se calentó a 90 °C durante 14 h. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró sobre gel de sílice y purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1) para dar el Ejemplo 974A en forma de un aceite (0,71 g, 55 %).

Ejemplo 974B

20 N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 974A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 974B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,62-6,67 (m, 2H), 6,72 (t, J = 2,2 Hz, 1H) 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H) 7,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 975

30 1-{4-[(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amino]fenil}etanona

Ejemplo 975A

35 1-[4-(prop-2-inilamino)fenil]etanona

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por 4'-aminoacetofenona en el Ejemplo 974A. EM (IEN(+)) m/e 174,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 975B

40 1-{4-[(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amino]fenil}etanona

El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 975A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 975B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 3 H) 8,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), EM (CI) m/e 491,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 976

55 N-(3-metilfenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

Ejemplo 976A

N-(3-metilfenil)-N-prop-2-inilamina

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por m-toluidina en el Ejemplo 974A. EM (CI) m/e 146,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 976BN-(3-metilfenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

- 5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 976A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 976B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,79 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,44-6,52 (m, 3 H) 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,61-7,64 (m, 2H), 7,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) EM (CI) m/e 463,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 977

- 15 (4-[(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amino]fenil)acetato de etilo

Ejemplo 977A

- 20 [4-(prop-2-inilamino)fenil]acetato de etilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por éster etílico del ácido (4-amino-fenil)-acético en el Ejemplo 974A. EM (IEN(+)) m/e 218,1 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 977B

(4-[(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amino]fenil)acetato de etilo

- 30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 977A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 977B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 3,48 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,62 (m, 2H), 7,79 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) EM (CI) m/e 535,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 978

- 40 N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina

Ejemplo 978A

- 45 N-prop-2-inil-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por 4-(trifluorometil)anilina en el Ejemplo 974A. EM (CI) m/e 199,9 (M+H)⁺.

- 50 Ejemplo 978B

N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]amina

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 978A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el Ejemplo 978B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H) 7,29 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H) 7,45-7,47 (m, 3 H) 7,61-7,63 (m, 2H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) EM (CI) m/e 517,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 979

- 65 3-[5-(1-benzotien-2-iletinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 979A2-yodo-1-benzotiofeno

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo benzofurano por benzotiofeno en el Ejemplo 651. EM (CI) m/e 259,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 979B10 (1-benzotien-2-iletinil)(trimetil)silano

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 651 por el Ejemplo 979A en el Ejemplo 652. EM (CI) m/e 230,9 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 979C2-etinil-1-benzotiofeno

- 20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 652 por el Ejemplo 979B en el Ejemplo 653.

Ejemplo 979D3-[5-(1-benzotien-2-iletinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

- 25 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 979C y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:NH₄OAc ac. 10 mM durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 979D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,85 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H) 7,43-7,50 (m, 3 H) 7,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 7,99-8,03 (m, 3 H) 8,70 (s, 1H), 13,14-13,32 (s a, 1H) EM (CI) m/e 517,0 (M+H)⁺.
- 30

Ejemplo 9806-(2-metoxietoxi)-3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

- 35 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 971B en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,66-3,68 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H) 6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1H) 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15-7,16 (m, 1H) 7,31-7,35 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 443,1 (M+H)⁺.
- 40

Ejemplo 9813-[5-(1-heptinil)-3-tienil]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]indeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 260 por el Ejemplo 970A y sulfuro de fenil propargilo por 1-heptina en el Ejemplo 657. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,43 (m, 4 H) 1,54-1,60 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 8 H) 2,48-2,51 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 13,66 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 459,1 (M+H)⁺.
- 50

Ejemplo 9823,4,5-trimetoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]-benzamida55 Ejemplo 982A3,4,5-trimetoxi-N-prop-2-inilbenzamida

- 60 Una solución de propargilamina (1,00 g, 17,8 mmol) y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (2,08 g, 8,9 mmol) en THF (40 ml) se agitó a ta durante 19 h. La mezcla se repartió entre HCl 1 N y THF-Et₂O. Los extractos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se recristalizó en THF/Et₂O para dar el Ejemplo 982A (1,66 g, 75 %). EM (IEN(+)) m/e 250,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 982B3,4,5-trimetoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 982A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % para dar el producto en forma de la sal de ácido trifluoroacético. La sal se repartió entre una solución de NaHCO₃ y THF/Et₂O, extrayendo la fase acuosa
10 adicionalmente con EtOAc, después se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el Ejemplo 982B en forma de la base libre. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,25-2,46 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (s, 6 H) 4,40 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,25 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,02 (t, J = 5,4 Hz, 1H) 13,11 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 598,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 9832-metoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]acetamida

Ejemplo 983A

20 2-metoxi-N-prop-2-inilacetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cloruro de metoxiacetilo en el
25 Ejemplo 982A. EM (IEN(+)) m/e 128,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 983B

2-metoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]acetamida

30 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 983A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo del 30 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % y el producto resultante se purificó adicionalmente triturando con EtOAc, seguido de recristalización en CH₂Cl₂/EtOAc/Hexanos para dar el Ejemplo 983B (13,8 mg, 8,2 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,26-2,45 (m, 8 H) 3,32 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H),
35 3,87 (s, 2H), 4,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H) 13,13 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 98440 3-(5-etinil-3-tienil)-6-(2-metoxietoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 984A

45 6-(2-metoxietoxi)-3-{5-[(trimetilsilil)etinil]tien-3-il}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 971B y fenil propargil éter por
trimetilsilil acetileno en el Ejemplo 126.

Ejemplo 984B50 3-(5-etinil-3-tienil)-6-(2-metoxetoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 968 por el Ejemplo 984A en el Ejemplo 969. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,33 (s, 3H), 3,67-3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 337,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 98560 3-[5-(3-isopropoxi-1-propinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazolEjemplo 985A65 3-isopropoxiprop-1-ino

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-isopropoxietanol por isopropanol y THF por Et₂O en el Ejemplo 613.

Ejemplo 985B3-[5-(3-isopropoxi-1-propinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 985A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 963B en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 985B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 6 H) 3,74-3,81 (m, 1H) 3,81 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,55-7,56 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 416,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 986

15 3-(5-[3-(3-isopropilfenoxi)-1-propinil]-3-tienil)-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 986A1-isopropil-3-(prop-2-iniloxi)benceno

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-fluorofenol por 3-isopropilfenol en el Ejemplo 961A.

Ejemplo 986B

25 3-(5-[3-(3-isopropilfenoxi)-1-propinil]-3-tienil)-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

30 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 986A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 963B en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 986B. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6 H) 2,84-2,92 (m, 1H) 3,79 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 6,91-6,92 (m, 1H) 7,23-7,26 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 492,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9873-[5-(3-isopropoxi-1-propinil)-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

40 El producto deseado se obtuvo sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 985A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 987 en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,14 (d, J = 5,9 Hz, 6 H) 3,75-3,81 (m, 1H) 3,80 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H) 7,53-7,55 (m, 2H), 7,70 (s, 1H) 7,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,71 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 416,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9886,7-bis(2-metoxietoxi)-3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 955B en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 988 en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,67-3,70 (m, 6 H) 4,13-4,17 (m, 4 H) 5,10 (s, 2H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H) 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,35 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H) EM (IEN(+)) m/e 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9897-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-3-(5-(3-(3-(trifluorometilo)fenoxi)-1-propinil)-3-tienil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 618 y el Ejemplo 963B, respectivamente, en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (500 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,37 (m, 3 H) 7,55 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,88 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) 12,74-13,65 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 518,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 990

3-(5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil)-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

10 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 613 y el Ejemplo 963B, respectivamente, en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,09 (d, J = 5,9 Hz, 6 H) 3,53 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H) 3,61 (dd, J = 5,3, 4,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 12,92-13,46 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 460,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 991

20 3-(5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propini]-3-tienil)-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 991A

3-(5-bromotien-3-il)-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

25 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil tiofeno-2- carboxilato y el Ejemplo 56 por el Ejemplo 113 y el Ejemplo 881B, respectivamente, en el Ejemplo 138.

Ejemplo 991B

30 3-(5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propini]-3-tienil)-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 613 y el Ejemplo 991A, respectivamente, en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,09 (d, J = 5,9 Hz, 6 H) 3,53 (dd, J = 5,8, 3,9 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H) 3,61 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,22 (d a, J = 7,8 Hz, 1H) 7,52 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,71 (s a, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,86 (s a, 1H), 13,09-13,25 (s a, 1H), EM (IEN(+)) m/e 460,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 992

3-[5-(3-fenoxi-1-propinil)-3-tienil]-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 991A en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H) 7,33-7,36 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 12,85-13,44 (s a, 1H), EM (IEN(+)) m/e 450,0 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 993

3-cloro-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

55 Ejemplo 993A

3-cloro-N-prop-2-inilbenzamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cloruro de 3-clorobenzoílo en el Ejemplo 982A. EM (IEN(+)) m/e 194,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 993B

3-cloro-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

65

El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 993A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min y el producto resultante se repartió entre una solución de NaHCO₃ y THF/EtOAc, extrayendo la fase acuosa adicionalmente con EtOAc, después se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el Ejemplo 993B en forma de la base libre. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,26-2,46 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,39 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,64 (ddd, J = 8,1,2,0, 1,0 Hz, 1H) 7,68 (s, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,87 (ddd, J = 7,6, 1,4, 1,2 Hz, 1H) 7,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H) 9,21 (t, J = 5,4 Hz, 1H) 13,04-13,22 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 542,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 994

2-fluoro-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]-5-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 994A

2-fluoro-N-prop-2-inil-5-(trifluorometil)benzamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo por cloruro de 2-fluoro-5-(trifluorometil)-benzoilo en el Ejemplo 982A.

Ejemplo 994B

2-fluoro-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]-5-(trifluorometil)benzamida

El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 994A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min, y el producto resultante se repartió entre una solución de NaHCO₃ y EtOAc, extrayendo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂, después se secó (MgSO₄), se concentró y se trituró con Et₂O para dar el Ejemplo 993B en forma de la base libre. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,26-2,46 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,56-7,62 (m, 2H), 7,69 (s, 1H) 7,84 (s, 1H) 7,95-8,03 (m, 2H), 9,13-9,17 (m, 1H) 13,02-13,24 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 594,1 (M+H)⁺

Ejemplo 995

2-metil-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]propanamida

2-metil-N-prop-2-inilpropanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo por cloruro de isobutirilo en el Ejemplo 982A.

Ejemplo 995B

2-metil-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]propanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 995A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min, y el producto resultante se repartió entre una solución de NaHCO₃ y THF/EtOAc, extrayendo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂/THF, después se secó (MgSO₄), se concentró y se trituró con Et₂O para dar el Ejemplo 993B en forma de la base libre. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 6 H) 2,15 (s, 3 H) 2,18-2,47 (m, 9 H) 3,53 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 6,2 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,82 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 12,97-13,23 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 474,2 (M+H)⁺

Ejemplo 996

N-(2-bromofenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

Ejemplo 996AN-(2-bromofenil)-N-prop-2-inilamina

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por 2-bromoanilina en el Ejemplo 974A.

Ejemplo 996BN-(2-bromofenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

10 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 996A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:NH₄OAc ac. 10 mM durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 996B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,80 (s, 2H), 4,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,81 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,13 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 527,1.529,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 997

20 N-(5-fluoro-2-metilfenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)-amina

Ejemplo 997A

25 N-(5-fluoro-2-metilfenil)-N-prop-2-inilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-cloroanilina por 5-fluoro-2-metilanilina en el Ejemplo 974A.

Ejemplo 997BN-(5-fluoro-2-metilfenil)-N-(3-{4-[6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)amina

35 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 997A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:NH₄OAc ac. 10 mM durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,07 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,79-5,83 (m, 1H), 6,35 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,14 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 481,1 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 9983-(5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil)-6-(2-metoxietoxi)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

45 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 971B y fenil propargil éter por el Ejemplo 613 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 3,33 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 5,8, 3,9 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 2H), 3,67-3,69 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 453,1 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 9996-(2-metoxietoxi)-3-{5-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 971B y fenil propargil éter por el Ejemplo 632 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,42-1,48 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 3,33 (s, 3 H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 5,2, 3,9 Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,82 (td, J = 11,5, 4,4 Hz, 2H), 4,14-4,15 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,94 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 451,1 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 1000N-(3-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)-1,3-benzoxazol-2-amina

Ejemplo 1000AN-prop-2-inil-1,3-benzoxazol-2-amina

5 Una solución de 2-clorobenzoxazol (1,53 g, 10 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de propargilamina (550 mg, 9,9 mmol) y Et₃N (2,09 mmol, 15 mmol) y CH₃CN (10 ml) en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h, después se agitó durante una noche a ta. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fase orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El sólido en bruto se diluyó con heptano (20 ml) y Et₂O (50 ml) y la
10 mezcla se calentó a ebullición y se filtró en caliente. El filtrado se concentró a sequedad, después se recogió en Et₂O en ebullición (50 ml) y la solución se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con hexano (125 ml) y se enfrió a -20 °C durante 4 h y el producto cristalizado se recogió por filtración (1,1 g, 64 %). EM (APCI(+)) m/e 173,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1000B

15 N-(3-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-2-propinil)-1,3-benzoxazol-2-amina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1000A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,71 (s, 1H) 8,49 (t, J = 6 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 7,50-7,88 (m, 4 H) 6,92-7,45 (m, 6 H); 5,50 (s, 2 H); 4,45 (d, J = 6 Hz, 2 H); 3,74-3,84 (m, 2H), EM (DCI/NH₃) m/e 490,1 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 1001

25 3-{5-[5-oxo-5-(1-pirrolidinil)-1-pentinil-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 1001A

30 1-pent-4-inoilpirrolidina

A una solución de ácido 4-pentinoico (981 mg, 10 mmol) en THF (40 ml) y DMF (2 gotas) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,96 ml, 11 mmol) durante 10 min. La solución se agitó durante 3 h a ta, después el matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) y Et₃N (1,74 ml, 12,5 mmol) en THF (10 ml) durante 17 min. La suspensión resultante se agitó durante una noche, después se filtró. El filtrado se repartió entre EtOAc (300 ml) y H₂O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad, dando el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (1,32 g, 87 %). EM (APCI(+)) m/e 152,1 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 1001B

40 3-{5-[5-oxo-5-(1-pirrolidinil)-1-pentinil-3-tienil]-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1001A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,16 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68-7,88 (m, 1H) 7,50-7,61 (m, 3 H) 7,24 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H) 5,50 (s, 2H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,16-3,49 (m, 4 H) 2,65-2,73 (m, 2H), 2,54-2,72 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 4 H). EM (IEN(+)) m/e 469. 1 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 1002

50 3-(5-{5-[(2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-oxo-1-pentinil}-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol

Ejemplo 1002A

55 [(2S)-2-(metoximetil)-1-pent-4-inoilpirrolidina

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-carboxi-1-indanona y clorhidrato de dimetilamina por ácido 4-pentinoico y S-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina, respectivamente, en el Ejemplo 40. EM (APCI(+)) m/e 196,1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 1002B

3-(5-{5-[(2S)-2-(metoximetil)-1-pirrolidinil]-5-oxo-1-pentinil}-3-tienil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno-[1,2-c]pirazol

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1002A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,16 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,00 (s, 1H);

7,67-7,87 (m, 1H); 7,50-7,61 (m, 3 H); 7,24 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H); 5,50 (s, 2H); 4,01-4,20 (m, 1H); 3,74-3,84 (m, 2 H); 3,40-3,53 (m, 2 H); 3,16-3,28 (m, 5 H); 2,65-2,72 (m, 2 H); 2,54-2,62 (m, 2 H); 1,73-1,97 (m, 4 H) EM (DCI/NH₃)m/e 513,2(M+H)⁺.

5 Ejemplo 1003

N-(2-metoxietil)-5-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-4-pentinamida

Ejemplo 1003A

10

N-(2-metoxietil)pent-4-inamida

El producto deseado se preparó sustituyendo pirrolidina por 2-metoxietilamina en el Ejemplo 1001A. EM (APCI(+)) m/e 156,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 1003B

N-(2-metoxietil)-5-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-4-pentiamida

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1003A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,17 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 3 H) 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 5,50 (s, 2H), 4,73-4,84 (m, 2H), 3,16-3,40 (m, 7 H) 2,63-2,75 (m, 2H), 2,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), EM (IEN(+)) m/e 473,1 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1004

N-4-piridinil-5-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-4-pentinamida

Ejemplo 1004A

30

N-piridin-4-ilpent-4-inamida

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-carboxi-1-indanona y clorhidrato de dimetilamina por ácido 4-pentinoico y 4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 40. EM (APCI(+))m/e 175,1 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 1004B

Nombre

40 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1004A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,43 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38-8,49 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50-7,65 (m, 4 H) 7,34 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 1H) 5,50 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,63-3,84 (m, 4 H) EM (IEN(+)) m/e 492,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1005

3-{5-[5-(4-morfolinil)-5-oxo-1-pentinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

Ejemplo 1005A

50

4-pent-4-inoilmorfolina

El producto deseado se preparó sustituyendo pirrolidina por morfolina en el Ejemplo 1001A. EM (APCI(+)) m/e 168,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 1005B

3-{5-[5-(4-morfolinil)-5-oxo-1-pentinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1005A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,17, (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68-7,89 (m, 1H) 7,51-7,62 (m, 3 H) 7,24 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H) 5,50 (s, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,40-3,63 (m, 8 H) 2,41-2,75 (m, 4 H) EM (IEN(+)) m/e 485,2 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 1006N-2-piridinil-5-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-4-pentinamida5 Ejemplo 1006AN-piridin-2-ilpent-4-inamida

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-carboxi-1-indanona y clorhidrato de dimetilamina por ácido 4-pentinoico y 2-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 40. EM (APCI(+)) m/e 175,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1006BN-2-piridinil-5-{4-[7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il]-2-tienil}-4-pentinamida

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 259 y fenil propargil éter por el Ejemplo 1006A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,56 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29-8,35 (m, 1H) 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H), 7,84-7,96 (m, 1H) 7,69-7,82 (m, 2H), 7,50-7,61 (m, 3 H) 7,23 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H) 7,05-7,13 (m, 1H) 5,50 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,68-2,83 (m, 4 H) EM (IEN(+)) m/e 492,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10074-metoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida25 Ejemplo 1007A4-metoxi-N-prop-2-inilbenzamida

30 El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cloruro de p-anisoílo en el Ejemplo 982A. EM (IEN(+)) m/e 190,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1007B4-metox-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

35 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 1007A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min para dar el Ejemplo 1007B en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,24-2,42 (m, 2H), 2,78 (s, 3 H) 2,89-3,12 (m, 6 H) 3,65 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3 H) 4,36 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H) 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H) 9,33-9,50 (s a, 1H) EM (IEN(+)) m/e 538,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 10082-metoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamidaEjemplo 1008A2-metoxi-N-prop-2-inilbenzamida

50 El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cloruro de o-anisoílo en el Ejemplo 982A. EM (IEN(+)) m/e 190,0 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 1008B2-metoxi-N-[3-(4-(7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il)-2-tienil)-2-propinil]benzamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 1008A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 μm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min, y el producto resultante se repartió entre una solución de NaHCO₃ y THF/EtOAc, extrayendo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂, después se secó (MgSO₄), se concentró y se trituró con Et₂O para dar el Ejemplo 1008B en forma de la base libre. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,25-2,47 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,92 (s, 3 H) 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,06

(t, J = 7,6 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 7,47-7,53 (m, 2H), 7,57 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 7,82 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 8,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H) 13,12 (s, 1H) EM (IEN(+)) m/e 538,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1009

5 N-[3-(4-{7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)-2-propinil]acetamida

Ejemplo 1009A

10 N-prop-2-inilacetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo por cloruro de acetilo en el Ejemplo 982A. EM (IEN(+)) m/e 98,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 1009B

N-[3-(4-{7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)-2-propinil]acetamida

20 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 1009A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:TFA acuoso al 0,1 % durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. y el producto resultante se repartió entre una solución de NaHCO₃ y THF/EtOAc, extrayendo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂, después se secó (MgSO₄), se concentró y se trituró con Et₂O para dar el Ejemplo 1009B en forma de la base libre. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,24-2,45 (m, 8 H) 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,37-8,45 (m, 1H) 13,12 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 446,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1010

30 N-(3-clorofenil)-N-[3-(4-{6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,4-dihidromdeno[1,2-c]pirazol-3-il}-2-tienil)-2-propinil]amina

35 El producto deseado se preparó sustituyendo fenil propargil éter por el Ejemplo 974A y 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 148 en el Ejemplo 126. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10 % al 100 %:NH₄OAc ac. 10 mM durante 8 min (tiempo de operación 10 min) a un caudal de 40 ml/min. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,27-2,47 (m, 8 H) 3,50 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H) 6,62-6,67 (m, 2H), 6,73 (t, J = 2,0 Hz, 1H) 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 7,46 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), EM (IEN(+)) m/e 514,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1011

(8aS)-octahidropirrolol[1,2-a]pirazina

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en de Costa. B.R. et al. J. Med. Chem. 36 (1993) 2311.

Ejemplo 1012

50 1-Ciclopropilpiperazina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Gillasp. M.L. et al. Tetrahedron Lett. 36 (1995) 7399.

55 Ejemplo 1013

4-(metilsulfonyl)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 Se combinaron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,3 g, 28,5 mmol) y trietilamina (6 ml) en diclorometano (60 ml) y se trataron con cloruro de metanosulfonylo (2,6 ml, 33,6 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 2,80 (s, 3H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

65

Ejemplo 10141-(metilsulfonilo)piperazina

5 A una solución del Ejemplo 1013 (8,2 g, 28,5 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se basificó con carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,80 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 3,21 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

10

Ejemplo 10154-Metil-piperidin-4-ol

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Van Niel, M.B. et al. J. Med. Chem. 42 (1999) 2087.

Ejemplo 10165,6-difluoroindan-1-ona

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por ácido 3,4-difluorofenilpropiónico en el Ejemplo 3. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28 (ddt, J = 6,0, 9,0, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (ddt, J = 6,0, 9,0, 1,0 Hz, 1H).

25

Ejemplo 1017(3-bromo-4-fluorofenilo)metanol

30 A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (35,0 g, 172,4 mmol) en metanol (400 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadió en porciones borohidruro sódico (6,5 g, 172,4 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): m/z 204, 206 (M)⁺.

35

Ejemplo 1018metanosulfonato de 3-bromo-4-fluorobencilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 1017 en el Ejemplo 54. EM (DCI-NH₃): m/z 300, 302 (M+NH₄)⁺.

40

Ejemplo 1019Ácido 3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo bromuro de 4-bromobencilo por el Ejemplo 1018 en el Ejemplo 1. EM (DCI-NH₃): m/z 264.266 (M+NH₄)⁺.

50

Ejemplo 10205-Bromo-6-fluoroindan-1-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por el Ejemplo 1019 en el Ejemplo 3. EM (DCI-NH₃): m/z 246, 248 (M+NH₄)⁺.

55

Ejemplo 10215'-Bromo-6'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indeno]

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 3 por el Ejemplo 1020 en el Ejemplo 20. EM (DCI-NH₃): m/z 273. 275 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 10226'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-5'-ilmetanol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 20 por el Ejemplo 1021 en el Ejemplo 28. EM (DCI-NH₃): *m/z* 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 1023

10 2'.3'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-inden]-5'-iletan-2-ol

Una solución del Ejemplo 21 (470 mg, 1,84 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexanos (1,44 ml, 2,3 mmol). A esta mezcla se añadió una solución de óxido de etileno (1,21 g, 27,5 mmol) en éter dietílico (2,1 ml) a aproximadamente -78 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 2 h y se continuó agitando a esta temperatura durante aproximadamente 2 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado. EM (DCI-NH₃): *m/z* 221 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 1024

6-Fluoro-5-hidroximetil-indan-1-ona

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 1022 en el Ejemplo 51. EM (DCI-NH₃): *m/z* 181 (M+H)⁺.

Ejemplo 1025

30 5-(2-Hidroxietil)indan-1-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 28 por el Ejemplo 1023 en el Ejemplo 51. EM (DCI-NH₃): *m/z* 177 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 1026

metanosulfonato de (6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 1024 en el Ejemplo 54. EM (DCI-NH₃): *m/z* 276 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1027metanosulfonato de 2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 51 por el Ejemplo 1025 en el Ejemplo 54. EM (DCI-NH₃): *m/z* 272 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1028

50 6-Fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)indan-1-ona

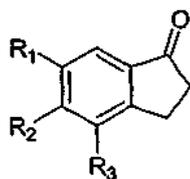
El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 1026 en el Ejemplo 56. EM (DCI-NH₃): *m/z* 263 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 1029

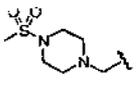
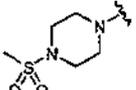
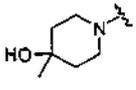
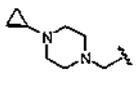
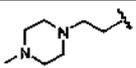
6-Fluoro-5-(4'-metilpiperazin-1'-il)indan-1-ona

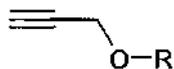
60 Una mezcla de 5,6-difluoro-1-indanona (1,5 g, 8,92 mmol), 1-metilpiperazina (1,0 g, 10,0 mmol) y carbonato potásico (2,49 g, 18,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se calentó a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 17 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (95:4,5:0,5) como la fase móvil para proporcionar el producto deseado.

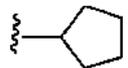
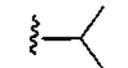
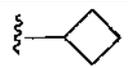
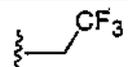
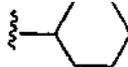
65

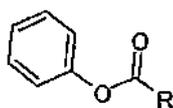


Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM	Procedimiento de Referencia
1030		H	H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 214 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1031		H	H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 214 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1032	H		H	(IEN): <i>m/z</i> 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1033	F		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 275 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029
1034	H		H	(IEN): <i>m/z</i> 271 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1035	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 257 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1036	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1037	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 257 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029
1038	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 257 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029
1039	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 273 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1040	F		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 275 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029

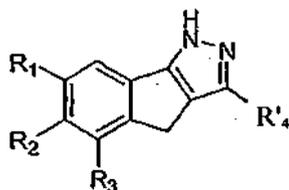
Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	EM	Procedimiento de Referencia
1041	H		H	(IEN): <i>m/z</i> 309 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1042	F		H	(IEN): <i>m/z</i> 313 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029
1043	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 246 (M+H) ⁺	Ejemplo 1029
1044	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 271 (M+H) ⁺	Ejemplo 56
1045	H		H	(DCI-NH ₃): <i>m/z</i> 259 (M+H) ⁺	Ejemplo 56



Número de Ejemplo	R	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	Protocolo de síntesis
1046		δ 1,54 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 6H), 2,39 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 3,0 Hz, 3H).	Ejemplo 613
1047		δ 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,93 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,19 (s, 2H).	Ejemplo 613
1048		δ 0,25 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 2,41 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H)	Ejemplo 613
1049		δ 1,54 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,39 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,11 (m, 1H).	Ejemplo 613
1050		δ 2,35 (s, 2H), 2,52 (m, 1H), 3,87 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 613
1051		δ 2,46 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,24 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,67 (m, 1H).	Ejemplo 613
1052		δ 1,19-1,35 (m, 5H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,38 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,17 (d, J = 3,0 Hz, 2H).	Ejemplo 613



Número de Ejemplo	R	EM (DCI-NH ₃):	Procedimiento de Referencia
1053		<i>m/z</i> 318 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126
1054		<i>m/z</i> 330 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126
1055		<i>m/z</i> 330 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126
1056		<i>m/z</i> 358 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126
1057		<i>m/z</i> 322 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126
1058		<i>m/z</i> 358 (M+NH ₄) ⁺	Ejemplo 126



5

Número de Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	EM (IEN):	Procedimiento de referencia
1059		H	H		<i>m/z</i> 399 (M+H) ⁺	Ejemplo 138
1060		H	H		<i>m/z</i> 399 (M+H) ⁺	Ejemplo 138
1061	H		H		(IEN): <i>m/z</i> 493 (M+H) ⁺	Ejemplo 138
1062	F		H		(IEN): <i>m/z</i> 497 (M+H) ⁺	Ejemplo 138

Ejemplo 10633-[5-[3-(2-Metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-tiofen-3-il]-7-[1.2.3]triazol-2-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 1059 y sustituyendo (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 127 en el Ejemplo 655. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,27 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 432 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 10643-[5-[3-(2-Metoxi-etoxi)-prop-1-inil]-tiofen-3-il]-7-[1.2.3]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 1060 y sustituyendo (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 127 en el Ejemplo 655. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,27 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,72 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 432 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10654-[3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil]-piperazin-1-carbaldehído

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1032 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 126 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,33-2,42 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 3H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 13,1 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 106630 3-[5-(3-Ciclopentiloxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1046 en el Ejemplo 655. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,48-1,73 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 3,02-3,25 (m, 5H), 3,30-3,52 (m, 3H), 3,83 (s, 4H), 4,11 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 106740 7-Fluoro-6-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-3-[5-(3-isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

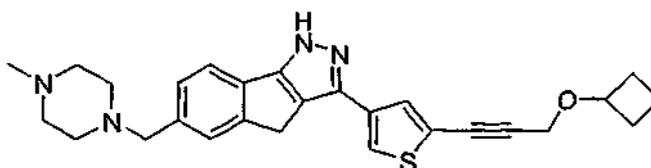
45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1033 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1053 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 5H), 3,92 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 106850 3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1028 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,27 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 2H). EM (IEN): *m/z* 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 10693-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1029 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,00-3,50 (m, 8H), 3,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 10705 3-[5-(3-Ciclobutoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 80 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1055 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 7,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 107115 7-Fluoro-6-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-3-(5-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-prop-1-inil]-tiofen-3-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1033 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1056 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,96-2,12 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 4H), 3,61-3,92 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,18 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 517 (M+H)⁺.

Ejemplo 107225 3-[5-(3-Ciclopropilinetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1034 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,28 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,71-1,93 (m, 5H), 2,17 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,99-3,11 (m, 3H), 3,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 107335 7-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1029 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 126 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,44 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,02-7,12 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 107445 3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(5-metil-2,5-diaza-biciclor2,2.11hept-2-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1035 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, 1 DMSO-d₆): δ 0,21 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,41-3,82 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,90 (m, 1H), EM (IEN): *m/z* 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 107555 3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-fluoro-6-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1033 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,26 (m, 2H), 0,57 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 10764-(3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil)-piperazin-1-carbaldehído

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1032 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,27 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 473 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 10771-{3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil}-4-metil-piperazin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1036 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,22 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 13,1 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 473 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10783-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1037 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,27 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,70 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 471 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 10796-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-[5-(3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1038 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1057 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,51-0,59 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,80 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 463 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 10803-[5-(3-Ciclohexiloxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 80 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1058 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22-1,39 (m, 5H), 1,55 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,53 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 108150 1-(4-(3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1039 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,27 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 4H), 4,44 (s, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 108260 1-(4-(3-[5-(3-Isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1039 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1053 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,67 (s, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), EM (IEN): *m/z* 475 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 10836-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-7-fluoro-3-[5-(3-isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1040 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1053 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,34 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,70 (m, 1H), 2,71 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 13,0 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 477 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 10843-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]-pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 1061 y sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por el Ejemplo 1048 en el Ejemplo 655. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,20 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 523 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10853-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-fluoro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)1,4-dihidroindeno[1,2-c]-pirazol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 148 por el Ejemplo 1062 y sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por el Ejemplo 1048 en el Ejemplo 655. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,20 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 13,20 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 527 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 10867-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1028 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 126 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,26-2,47 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 13,21 (s a, 1H), EM (IEN): *m/z* 499 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 10876-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil-1-3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1045 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 126 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,24-2,50 (m, 8H), 2,52 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s a, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,8, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 13,05 (s a, 1H), EM (IEN): *m/z* 495 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 10883-[5-(3-Isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-inden[1,2-c]pirazol

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 65 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1053 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,16 (d, J = 6 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 4,39 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,72 (s a, 1H). EM (IEN): *m/z* 433 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 10896-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-[5-(3-fenox-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 65 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 126 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,87 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,97-7,08 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,61 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 10903-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 80 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,35 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 459 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 10913-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1038 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 0,26 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,55 (m, 4H), 1,09 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,85 (t, J = 9 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 9 Hz, 4H), 3,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,98 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 9,0,3,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), EM (IEN): *m/z* 445 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 10921-(3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metil-piperidin-4-ol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1043 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 0,27 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,44 (t, J = 9 Hz, 4H), 3,58 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (m, 3H). EM (IEN): *m/z* 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 109330 3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-ciclopropil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1044 y sustituyendo el Ejemplo 110 por el Ejemplo 1054 en el Ejemplo 138. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 0,26 (m, 2H), 0,57 (m, 4H), 0,64 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,49 (s, d, J = 10 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (d, J = 10 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 1094(4-Metil-piperazin-1-il)-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-3,8-dihidro-2,3,7-triaza-ciclopenta[a]inden-5-il)-metanona

40 Ejemplo 1094A

3-Amino-ciclopent-2-enona

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento dado en : Kikani. B.B. et al. Synthesis. 1991. 176.

Ejemplo 1094BÉster etílico del ácido 5-oxo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-carboxílico

50 Se trató 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (3,2 g, 22 mmol) en éter dietílico (25 ml) con trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h antes de retirar el éter dietílico al vacío. Al residuo se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (4,5 g, 23,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió 3-aminociclopent-2-en-1-ona (1,75 g, 18 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 85-90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con cloroformo (200 ml), se lavó con una solución de carbonato sódico, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (95:4,5:0,5) como la fase móvil para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,82 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 3H), 8,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 1094C

65 Éster etílico del ácido 1-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-3,8-dihidro-2,3,7-triaza-ciclopenta[a]indeno-5-carboxílico

A una mezcla del Ejemplo 126 (1,5 g, 4,6 mmol) y una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (470 mg, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 1094B (1,0 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) durante un periodo de aproximadamente 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h y después la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución de ácido acético (0,9 g, 15 mmol) en metanol (80 ml). Los disolventes se evaporaron a sequedad al vacío. Los residuos se disolvieron en etanol (100 ml), se añadieron monohidrato de hidrazina (0,5 g, 10 mmol) y ácido acético (0,6 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (10:1) + hidróxido de amonio al 1 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,40 (c, J = 8,0 Hz, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,02 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 13,50 (s, 1H).

Ejemplo 1094D

15 ácido 1-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-3,8-dihidro-2,3,7-triaza-ciclopenta[a]indeno-5-carboxílico

Al Ejemplo 1094C (88 mg, 0,2 mmol) en (1:1) metanol/tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se acidificó mediante adición lenta de una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno. La mezcla se concentró, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,02 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 13,45 (s, 1H).

Ejemplo 1094E

25 (4-Metil-piperazin-1-il)-(1-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-3,8-dihidro-2,3,7-triaza-ciclopentara]inden-5-il)-metanona

Una mezcla del Ejemplo 1094D (68 mg, 0,16 mmol), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (1,0 g, 1,28 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (44 mg, 0,33 mmol) en (2:1) diclorometano/N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó durante aproximadamente 15 min. Se añadió 1-metilpiperazina (77 mg, 0,77 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (100:8:0,1) como la fase móvil para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2,23 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,03 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 13,41 (s, 1H), EM (IEN): m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 1095

40 2-Metil-N-{3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida por (prop-2-iniloxi)benceno y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,63 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,04 (d, J = 5,61 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 1H), 8,26 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 1096

50 3-Metil-N-{3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 3-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,79 (d, J = 4,05 Hz, 2H), 4,02 - 4,07 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,30 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 1097

60 2-Fluoro-N-{3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil}-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 2-fluoro-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,78 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,46 - 8,50 (m, J = 1,25 Hz, 1H), 8,67 (s,

1H), 13,13 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 1098

5 4-Fluoro-N-(3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 4-fluoro-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 4,07 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,28 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,13 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 1099

15 3-Cloro-N-(3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 3-cloro-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,78 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,42 - 7,45 (m, J = 2,50 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,87 (t, J = 1,87 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,13 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 547 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1100

4-Cloro-N-(3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-bencenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 4-cloro-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,79 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 4,08 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,34 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,11 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 547 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 1101

3-Fluoro-N-(3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-1-prop-2-inil)-bencenosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 3-fluoro-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,78 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,63 - 7,65 (m, 2H), 7,66 (t, J = 2,18 Hz, 1H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,14 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 1102

50 4-Metil-N-(3-[4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por 4-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,15 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 1103

60 N-(3-[4-(6-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por N-prop-2-inil-3-trifluorometilbencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,75 (s, 2H), 4,14 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,11 Hz, 1H),

8,04 - 8,11 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 581 (M+H)⁺.

Ejemplo 1104 (A-842679.0)

5 N-(3-[4-(6-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il)-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo (prop-2-iniloxi)benceno por N-prop-2-inil-2-trifluorometilbencenosulfonamida y sustituyendo 5-bromotiofeno-3-carboxilato de fenilo por el Ejemplo 260 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,78 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,29 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 0,94 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,39 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 597 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 1105

N-(3-[4-[7-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-3-il]-tiofen-2-il]-prop-2-inil)-isonicotinamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 y (prop-2-iniloxi)benceno por N-prop-2-inil-isonicotinamida en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,20-2,48 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,42 (d, J = 5,42 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 3H), 8,75 (m, 2H), 9,38 (t, J = 5,42 Hz, 1H), 13,12 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 509,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1106

3-[5-[3-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxil-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

30 Ejemplo 1106A

2,2-Dimetil-4-prop-2-iniloximetil-[1,3]dioxolano

35 Una solución a 0 °C de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (Aldrich, 1 g) en THF (20 ml) se trató con NaH (327 mg, dispersión al 60 % en aceite), después se sometió a reflujo durante 60 min. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo, se trató con nBu₄Ni (55 mg) y bromuro de propargilo (0,9 ml) después se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se repartió entre agua y éter (2x) y los extractos de éter combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron para dar 1,3 g del compuesto del título. EM IEN(+) m/e 170,9 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 1106B

3-(5-[3-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-prop-1-inil]-tiofen-3-il)-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 149 y (prop-2-iniloxi)benceno por el Ejemplo 1106A en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,28 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,41 (s, 8H), 3,56 (m, 4H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,50-7,90 (m, 3H), 13,15 (s, 1H); EM IEN(+) m/e 519,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 1107

5-Fluoro-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

55 Ejemplo 1107A

4-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-indan-1-ona

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por ácido 3-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]propiónico (J. Med. Chem. 1991,2504) en el Ejemplo 3, elaborando después el producto siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 20, 28, 51, 54 y 56. EM (IEN) m/e 263(M+1)⁺.

Ejemplo 1107B

5-Fluoro-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-[5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1107A y el Ejemplo 110 por éster fenílico del ácido 5-(3-fenoxi-prop-1-inil)-tiofeno-3-carboxílico en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,19 (s, 3H); 2,28 - 2,48 (m, 8 H); 3,56 (s, 2H); 3,86 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 6,95 - 7,12 (m, 4 H); 7,35 (dd, J = 8,48, 7,46 Hz, 2 H); 7,45 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 13,27 (s, 1H), EM (IEN) m/e 499(M+1)⁺. 497(M-1)⁻.

10 Ejemplo 1108 A-862356.63-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-5-fluoro-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56 por el Ejemplo 1107A y el Ejemplo 110 por éster fenílico del ácido 5-(3-ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofeno-3-carboxílico en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,08 - 0,31 (m, J = 6,44 Hz, 2 H); 0,35 - 0,61 (m, J = 10,17 Hz, 2 H); 0,89 - 1,22 (m, 1H); 2,79 (s, 3H); 2,90 - 3,22 (m, 4 H); 3,36 (d, J = 6,78 Hz, 2 H); 3,37 - 3,66 (m, 4 H); 3,73 (s, 2H); 3,89 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 7,12 (d, J = 9,83 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,92 (d, J = 1,36 Hz, 1H); 9,35 (s, 1H), EM (IEN) m/e 477(M+1)⁺. 475(M-1)⁻.

20 Ejemplo 11093-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazolEjemplo 1109A

25 2-Bromo-1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona

30 Una solución de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (15,4 g, Aldrich) en EtOAc (100 ml) se trató con AlCl₃ (133 mg), se agitó a t.a. durante 30 min, se trató con montmorillonito K10 (2,5 g) se agitó durante 30 min más, después se trató con una solución de bromo (7,05 ml) en EtOAc (100 ml) (añadido gota a gota mediante un embudo de adición durante 1,5 h). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió con agua añadida gota a gota. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %-hexanos para dar 3,31 g del compuesto del título. EM (IEN) m/e 437(2 M+H)⁺.

Ejemplo 1109B6-Fluoro-benzofuran-3-ona

40 Se añadió en porciones CsCO₃ (5,36 g) durante 10 min a una solución enfriada con hielo del Ejemplo 1109A (3,2 g) en DMF (140 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, después se diluyó con agua y se extrajo con éter (3x), los extractos de éter combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 1,6 g del compuesto del título. EM IEN (-) m/e 151,1 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 1109C6-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzofuran-3-ona

50 Una mezcla del Ejemplo 1109B (0,152 g) y 1-metilpiperazina (0,22 g) en DMSO (1 ml) se calentó a 150 °C durante 30 min, se dejó enfriar a t.a. (temperatura ambiente) y después se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 %-CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. EM IEN(+)m/e 233,0(M+H)⁺.

55 Ejemplo 1109D3-(5-bromotien-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo los Ejemplos 56 y 110 por los Ejemplos 1109C y 113, respectivamente, en el Ejemplo 138. EM DCI/NH₃ m/e 417,0, 419,0(M+H)⁺.

Ejemplo 1109E3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1109D y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1048, en el Ejemplo 126. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 13,30 (s, 1/2H); 13,02 (s, 1/2H); 7,85 (s, 1H); 8,65-8,74 (m, 1H); 8,55-8,62 (m, 1H); 7,17-7,25 (m, 1H); 6,96-7,07 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,36 (d, 2H, J = 6); 3,21-3,28 (m, 4H); 2,43-2,54 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 0,99-1,10 (m, 1H); 0,47-0,55 (m, 2H); 0,19-0,26 (m, 2H). EM IEN(+) m/e 447,0(M+H)⁺.

Ejemplo 1110

3-(5-[3-(ciclopentiloxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1109D y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1046 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,28 (s a, 1/2H); 13 (s a, 1/2H); 7,84 (s, 1H); 7,57-7,73 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 6,96-7,05 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,08-4,16 (m, 1H); 3,20-3,28 (m, 4H); 2,45-2,54 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 1,59-1,79 (m, 6H); 1,47-1,59 (m, 2H). EM IEN(+) m/e 461,2(M+H)⁺.

Ejemplo 1111

3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

Ejemplo 1111A

3-(5-bromotien-3-il)-6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por piperidina en los Ejemplos 1109C y 1109D. EM IEN(+) m/e 402,0.404,0(M+H)⁺.

Ejemplo 1111B

3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1111A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1048 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,25 (s a, 1/2H); 12,99 (s a, 1/2H); 7,84 (s, 1H); 7,66-7,73 (m, 1H); 7,51-7,60 (m, 1H); 7,13-7,21 (m, 1H); 6,93-7,05 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,36 (d, 2H, J=6); 3,21-3,28 (m, 4H); 1,51-1,70 (m, 6H); 0,99-1,10 (m, 1H); 0,47-0,55 (m, 2H); 0,19-0,26 (c, 2H). IEN(+): m/e 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1112

3-[5-(3-isopropoxiprop-1-inil)tien-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1111A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1047 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,26 (s, 1/2H); 12,99 (s, 1/2H); 7,81 - 7,86 (m, 1H); 7,53-7,72 (m, 2H); 7,14-7,21 (m, 1H); 6,93-7,05 (m, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,74-3,84 (m, 1H); 3,21-3,28 (m, 4H); 2,51-2,72 (m, 6H); 1,15 (d, 6H, J=6). IEN(+) m/e 420,2(M+H)⁺.

Ejemplo 1113

3-(5-[3-(ciclopentiloxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1111A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1046 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,26 (s, 1/2H); 12,99 (s, 1/2H); 7,81 - 7,87 (m, 1H); 7,64-7,72 (m, 2H); 7,13-7,22 (m, 1H); 6,94-7,04 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,08-4,16 (m, 1H); 3,20-3,28 (m, 4H); 1,44 - 1,79 (m, 14H). IEN(+) m/e 446,1(M+H)⁺.

Ejemplo 1114

N,N-dimetil-N-4-[4-(6-piperidin-1-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-3-il)tien-2-il]etilfenil)amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1111A y (prop-2-iniloxi)benzeno por N-(4-etilfenil)-N,N-dimetilamina en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,26 (s, 1/2H); 12,99 (s, 1/2H); 7,79-7,83 (m, 1H); 7,64-7,70 (m, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,15-7,22 (m, 1H); 6,94-7,05 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 3,21-3,29 (m, 4H); 2,97 (s, 6H); 1,52 - 1,70 (m, 6H); IEN (+) m/e 467,2(M+H)⁺.

Ejemplo 1115

3-(5-[3-(ciclopentiloxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-morfolin-4-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

Ejemplo 1115A3-(5-bromotien-3-il)-6-morfolin-4-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por morfolina en los Ejemplos 1109C y 1109D. IEN(+)/m/e 405,9(M+H)⁺.

Ejemplo 1115B10 3-(5-[3-(ciclopentiloxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-morfolin-4-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1115A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1046, en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,31 (s, 1/2H); 13,03 (s, 1/2H); 7,85 (s, 1H); 7,64-7,75 (m, 2H); 7,19-7,27 (m, 1H); 6,96-7,07 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,08-4,16 (m, 1H); 3,71-3,82 (m, 4H); 3,07-3,16 (m, 4H); 1,41-1,79 (m, 8H); IEN(+)/m/e 448,4(M+H)⁺.

Ejemplo 111620 3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-6-morfolin-4-il-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1115A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1048 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,32 (s, 1/2H); 13,03 (s, 7,83-7,88 (m, 1H); 7,66-7,75 (m, 1H); 7,56-7,64 (m, 1H); 7,19-7,27 (m, 1H); 6,96-7,07 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,72-3,84 (m, 4H); 3,36 (d, 2H, J=6); 3,18-3,26 (m, 4H); 0,99-1,11 (m, 1H); 0,47-0,55 (m, 2H); 0,19-0,25 (m, 2H); IEN(+)/m/e 434,1(M+H)⁺.

Ejemplo 111730 6-morfolin-4-il-3-(5-([4-(trifluorometil)fenil]etinil)tien-3-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1115A y (prop-2-iniloxi)benzeno por 1-etinil-4-trifluorometilbenzeno en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,37 (s a, 1/2H); 13,08 (s a, 1/2H); 7,97 (s, 1H); 7,80-7,88 (m, 5H); 7,58-7,66 (m, 1H); 7,20-7,29 (m, 1H); 6,98-7,09 (m, 1H); 3,74-3,82 (m, 4H); 3,19-3,27 (m, 4H). IEN(+)/m/e 494,1 (M+H)⁺. 511,3 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 111840 6-morfolin-4-il-3-(5-([3-(trifluorometil)fenil]etinil)tien-3-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1115A y (prop-2-iniloxi)benzeno por 1-etinil-3-trifluorometilbenzeno en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,38 (s, 1/2H); 13,08 (s, 1/2H); 7,89-8,01 (m, 3H); 7,78-7,88 (m, 2H); 7,58-7,76 (m, 2H); 7,19-7,28 (m, 1H); 6,98-7,09 (m, 1H); 3,74-3,82 (m, 4H); 3,18-3,26 (m, 4H). IEN(+)/m/e 494,2 (M+H)⁺; 511,3 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 111945 3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-6-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)amina en los Ejemplos 1109C, D y E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,19 (s, 1/2H); 12,94 (s, 1/2H); 8,49 (s a, 2H); 7,83 (dd, 1H, J = 1, 5,6); 7,51-7,72 (m, 3H); 7,30-7,42 (m, 1H); 6,98 (dd, 1H, J = 1,5,12); 6,75-6,87 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,36 (d, 2H, J = 6); 3,13 (s, 3H); 0,99-1,10 (m, 1H); 0,47-0,54 (m, 2H); 0,19-0,25 (m, 2H); IEN(+)/m/e 469,2(M+H)⁺.

Ejemplo 112055 3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-6-aminaEjemplo 1120A60 [1-(5-Bromo-tiofen-3-il)-3H-8-oxa-2,3-diaza-ciclopenta[a]inden-6-il]-(2-metoxi-etil)-metil-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por (2-metoxi-etil)-metil-amina en los Ejemplos 1109C y 1109D. EM IEN(+)/m/e 406,0.408,0(M+H)⁺.

65

Ejemplo 1120B3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-6-amina

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1120A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1048 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,17(s, 1/2H); 12,92 (s, 1/2H); 7,81-7,56 (m, 1H); 7,60-7,73 (m, 2H); 6,91-6,98 (m, 1H); 6,71-6,82 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,50-3,63 (m, 4H); 3,34-3,39 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 0,99-1,10 (m, 1H); 0,47-0,55 (m, 2H); 0,19-0,26 (2H); EM IEN(+)m/e 436,1(M+H)⁺.

10

Ejemplo 11213-[5-(3-isopropoxiprop-1-inil)tien-3-il]-N-(2-metoxietil)-N-metil-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-6-amina

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromotiofeno-4-carboxilato por el Ejemplo 1120A y (prop-2-iniloxi)benzeno por el Ejemplo 1047 en el Ejemplo 126. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,17 (s, 1/2H); 12,92 (s, 1/2H); 7,81-7,86 (m, 1H); 7,60-7,73 (m, 2H); 6,91-6,98 (m, 1H); 6,71-6,82 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 3,72-3,85 (m, 1H); 3,56-3,62 (m, 2H); 3,49-3,56 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 1,15(d,6H,J=6); EM IEN(+)m/e 424,2(M+H)⁺.

Ejemplo 1122N-(3-(5-[3-(ciclopropilmetoxi)prop-1-inil]tien-3-il)-1H-[1]benzofuro[3,2-c]pirazol-6-il)-N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metilpiperazina por N,N,N-trimetiletano-1,2-diamina en los ejemplos 1109C, D y E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 13,16 (s a, 1/2H); 12,95 (s a, 1/2H); 7,84(s, 1H); 7,71-7,93 (m, 2H); 6,90(s, 1H); 6,73(d a, 1H, J = 9); 4,44 (s, 2H); 3,50(t,2H,J=6); 3,36(d, 2H, J = 6); 2,99 (s, 3H); 2,43(t,2H,J=6); 2,21 (s, 6H); 0,99-1,12 (m, 1H); 0,46-0,54 (m, 2H); 0,19-0,25 (m, 2H EM IEN(+)m/e 449,0(M+H)⁺.

Ejemplo 11236-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-[5-(3-isopropoxiprop-1-inil)tien-3-il]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo los Ejemplos 56 y 110 por los Ejemplos 1038 y 1053, respectivamente en el Ejemplo 138. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,51-0,59 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 4H), 3,25-3,28 (m, 4H), 3,65 (s, 1H), 3,80-3,93 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 8,1,2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), EM (IEN): m/z 459 (M+H)⁺.

40 Se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de los ejemplos anteriores y por tanto se pretende que estén abarcados por los mismos todos los cambios que caigan dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones.

45 De los anteriores, los 1-139, 140, 141, 142, 144-175, 180-185, 198-200, 202-221, 223-246, 248-249, 255-262, 264-265, 266-267, 269-286, 291-312, 314-348, 353-363, 382-387, 391-399 417, 421, 431, 443, 456, 504, 513, 514, 523, 576, 596, 597, 598, 605-654, 783-791, 839 901, 908, 910, 912-934, 938, 971 y 1011-1062 son ejemplos de referencia, no abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo; y con la condición adicional de que los heterociclos como se emplean en el presente documento puedan estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, oxo, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo; y con la condición adicional de que los grupos cicloalquilo como se emplean en el presente documento estén opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, metilendioxi, nitro, oxo, R^aR^bN - y (R^aR^bN) carbonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)NR^7R^8$.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(O)OR^8$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $(CH_2)_nNR^6C(NCN)NR^7R^8$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $(CH_2)_nOC(O)NR^7R^8$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $CH=NNR^6C(O)NR^7R^8$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $CH=NOR^8$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $CH=NOCH_2C(O)NR^7R^8$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es $C\equiv CR^5$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 y O;

R^A es hidrógeno;

R^B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloxi, R^aR^bN -, (R^aR^bN) alcoxi, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilo, (NR^aR^bN) carbonilalcoxi, y (R^aR^bN) carbonilalquilo;

R^C se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxi y halógeno;

R^D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y (Z^1Z^2N) alquilo;

Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, formilo, y alquilcarbonilo; R^4 es $O\equiv CR^5$;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heteroarilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclocarboniloxialquilo, heterocicloalquilo, (NR^aR^bN) carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d) alquilo;

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo y heteroarilcarbonilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 y O;

R^A es hidrógeno;

R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, carboxi y halógeno;

R^C se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalcoxi, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterocicloxi, R^aR^bN -, (R^aR^bN) alcoxi, (R^aR^bN) alquilo, (R^aR^bN) carbonilo, (NR^aR^bN) carbonilalcoxi, y (R^aR^bN) carbonilalquilo;

R^D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, alquilcarbonilo, formilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y (Z^1Z^2N) alquilo;

Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, formilo y alquilcarbonilo;

R⁴ es O≡CR⁵;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxialquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalcoxialcoxialquilo, heteroarilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterociclocarbonilalquilo, heterociclocarboniloxialquilo, heterocicloalquilo, (NR^aR^bN)carbonilalcoxialquilo, (NR^cR^d)alquilo;

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo y heteroarilcarbonilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁴ es C≡CR⁵; y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo y haloalcoxialcoxialquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁴ es C≡CR⁵; R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo y haloalcoxialcoxialquilo; R^B se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilalquilo y heterocicloalquilo; y R^A, R^C, R^D, R² y R³ son hidrógeno.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 seleccionado entre el grupo que consiste en

3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-etoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil}-7-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol; y

3-{5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-7-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁴ es O≡CR⁵; R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialcoxialquilo y haloalcoxialcoxialquilo; R^C se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilalquilo y heterocicloalquilo; y R^A, R^B, R^D, R² y R³ son hidrógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, seleccionado entre el grupo que consiste en

3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-etoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-isobutoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-metoxi-1-metiletoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

6-[(4-isopropil-1-piperazinilo)metil]-3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

6-[(4-etil-1-piperazinilo)metil]-3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-3-tienil}-6-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-etoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol;

3-{5-[3-(2-isopropoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol; y

3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-propinil]-2-tienil}-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(5-[3-(2-(difluorometoxi)etoxi)-1-propinil]-3-tienil)-6-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-7-fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol;

1-[3-[5-(3-Ciclopropilmetoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol-6-ilmetil]-4-metil-piperazin-2-ona;

6-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-[5-[3-(2-fluoro-etoxi)-prop-1-inil]-tiofen-3-il]-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol;

3-[5-(3-Isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-indeno[1,2-c]pirazol; y

6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-[5-(3-isopropoxi-prop-1-inil)-tiofen-3-il]-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Uso de un compuesto de fórmula (I) como el de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para inhibir una proteína quinasa en un paciente que tiene una necesidad reconocida de tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa, tales como enfermedades proliferativas

5 benignas y neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, de mama, de estómago, de vejiga, de
colon, pancreático, de ovario, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma,
y hemangioma infantil, trastornos del sistema inmunitario, incluyendo enfermedades autoinmunes, tales como artritis
reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino,
10 enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, y rechazo de trasplante de órganos,
tal como el rechazo de riñón y la enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades que implican la
vascularización inapropiada, tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal
debida a la degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos, trastornos
que implican edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones y exudados, tales como edema macular, edema cerebral,
15 lesión de pulmón aguda y síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA) e hipertensión pulmonar, tal como la de
los pacientes con enfermedad tromboembólica, mediante la administración al paciente de una cantidad
terapéuticamente aceptable.

15 21. Un compuesto de fórmula (I) como el de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para
su uso como un medicamento para inhibir una proteína quinasa en un paciente que tiene una necesidad reconocida de
tratamiento de afecciones mediadas por proteínas quinasas, tales como las enfermedades proliferativas benignas y
neoplásicas, cánceres humanos tales como cáncer de pulmón, de mama, de estómago, de vejiga, de colon,
pancreático, de ovario, de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), glioblastoma, y
20 hemangioma infantil, trastornos del sistema inmunitario, incluyendo enfermedades autoinmunes, tales como artritis
reumatoide, tiroiditis, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino,
enfermedad de Crohn, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico; psoriasis, y rechazo de trasplante de órganos,
tal como el rechazo de riñón y la enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades que implican la
vascularización inapropiada, tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal
debida a la degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos, trastornos
25 que implican edema mediado por VEGF, ascitis, efusiones, y exudados, tales como edema macular, edema cerebral,
lesión de pulmón aguda y síndrome de distrés respiratorio en adultos (SDRA) e hipertensión pulmonar, tal como la de
los pacientes con enfermedad tromboembólica.