

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 659**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/056</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10806527 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2471786**

54 Título: **Derivados de aminopirazol**

30 Prioridad:

**07.08.2009 JP 2009184822**

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

**29.02.2016**

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (50.0%)  
5-1, Ukima 5-chome Kita-ku  
Tokyo 115-8543, JP y  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TAKA, NAOKI;  
OHMORI, MASAYUKI;  
TAKAMI, KYOKO;  
MATSUSHITA, MASAYUKI;  
HAYASE, TADAKATSU;  
HYODO, IKUMI;  
KOCHI, MASAMI;  
NISHII, HIROKI;  
EBIIKE, HIROSATO;  
NAKANISHI, YOSHITO;  
MIO, TOSHIYUKI;  
WANG, LISHA y  
ZHAO, WEILI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 561 659 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopirazol

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de aminopirazol y usos de los mismos.

5 Antecedentes de la técnica

En la actualidad, la mayoría de los fármacos moleculares prometedores dirigidos contra el cáncer son los inhibidores del receptor de tirosina quinasa tales como erlotinib y lapatinib. Muchos de ellos son altamente eficaces contra los cánceres con mutación, amplificación, o sobreexpresión de los genes diana. Sin embargo, tales agentes moleculares dirigidos no pueden ejercer la eficacia contra los cánceres en los que se alteran los genes que no son sus objetivos. Por lo tanto, aún no existe un método terapéutico establecido que sea eficaz contra tales cánceres. Se espera que los inhibidores contra nuevos genes alterados en el cáncer hagan una gran contribución al tratamiento de pacientes con cáncer en quienes las drogas convencionales no tienen ningún efecto.

10

15

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son quinasas pertenecientes a la familia del receptor tirosina quinasa. FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4 constituyen la familia FGFR. El ligando es el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y 22 tipos de proteínas estructuralmente similares forman una familia. Se sabe que cada FGFR se activa bajo la sobreexpresión, amplificación génica, mutación o translocación, y sirve como una causa de cáncer. La señal del FGFR sigue la vía MAPK o la vía PI3K/AKT. En el cáncer, se sabe que la señal está implicada en el crecimiento celular, angiogénesis, la migración celular, invasión, metástasis, y semejantes (Documento no patente 1).

20

25

30

Se sabe que el gen FGFR1 está amplificado en el cáncer de mama y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Documentos no-patente 2 y 3); mutado en el glioblastoma (Documento no-patente 4); translocado para generar una proteína de fusión en la leucemia mieloide aguda (Documento no-patente 5); y sobreexpresado en el cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, y cáncer de esófago. Adicionalmente, se sabe que FGFR1 se expresa en los neovasos y contribuyen en gran medida a la angiogénesis (Documento no-patente 6). Se sabe que el gen FGFR2 está amplificado en el cáncer de estómago y cáncer de mama (Documentos no-patente 7 y 8); mutado en el cáncer de endometrio (Documento no-patente 9); y sobreexpresado en cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, tumor cerebral, y cáncer de colon. Se sabe que el gen FGFR3 está translocado en el mieloma múltiple (Documento no-patente 10); mutado en el cáncer de vejiga (Documento no patente 11); y sobreexpresado en el cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, y carcinoma hepatocelular. Finalmente, se sabe que FGFR4 está mutado en el cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, etc.; y sobreexpresado en cáncer de tiroides, cáncer de ovario, etc.

Como se describió anteriormente, se ha sugerido fuertemente que todas las quinasas de la familia FGFR están involucradas en el cáncer. Por lo tanto, la inhibición de quinasas de la familia del FGFR en tejidos de cáncer, puede ser un método terapéutico prometedor para el tratamiento de los tipos anteriores de cáncer.

35

[Documentos de la técnica anterior]

[Documento no-patente 1] Cytokine & Growth Factor Reviews 16 (2005) 139-149

[Documento no-patente 2] Breast Cancer Research 2007, 9:R23

[Documento no-patente 3] Cancer Res 2005; 65(13): 5561-70

[Documento no-patente 4] PNAS (2005), 102(40), 14344-14349.

40

[Documento no-patente 5] Acta Haematol 2002;107:101-107

[Documento no-patente 6] Nature Medicine 3, 887-89, 1997

[Documento no-patente 7] J Pathol. 2003 Nov;201(3):439-50

[Documento no-patente 8] Anal Cell Pathol. 2001;22(4):229-34

[Documento no-patente 9] Cancer Res 2008;68(17):6902-7

[Documento no-patente 10] Blood. 2003;101: 4569-4575

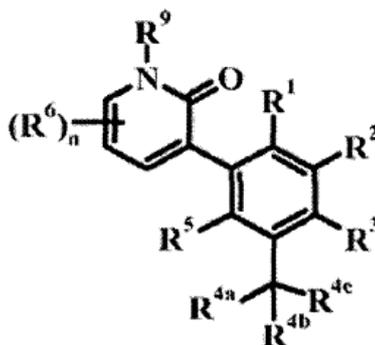
[Documento no-patente 11] Nat Genet. 1999 Sep;23(1):18-20.

[Documento de la patente 1] FR 2831537 A1

- 5 Esta solicitud de la patente se refiere a una composición que comprende derivados de bencimidazoles, composición que se considera útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, rinitis alérgica, o dermatitis atópica.

[Documento de la patente 2] WO 2010/010017 A1

Esta solicitud de la patente describe compuestos antivirales heterocíclicos que tienen la siguiente fórmula



- 10 en donde R1, R2, R3, R4a, R4b, R4c, R5, R6, R9 y n son como se definen en este, los compuestos que se describen que son inhibidores de la polimerasa NS5b del virus de la Hepatitis C. También se describen las composiciones y métodos para el tratamiento de una infección por HCV y la inhibición de la replicación del HCV

[Documento de la patente 3] WO 2005/009973 A1

- 15 Esta solicitud de la patente describe inhibidores de la quinasa p38 basados en heterociclo de 5 miembros, así como quinasa p38 basada en pirazol e imidazol, incluyendo p38alfa y p38beta quinasa, inhibidores, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones incluyendo métodos de tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos mediados por p38 quinasa.

Resumen de la invención

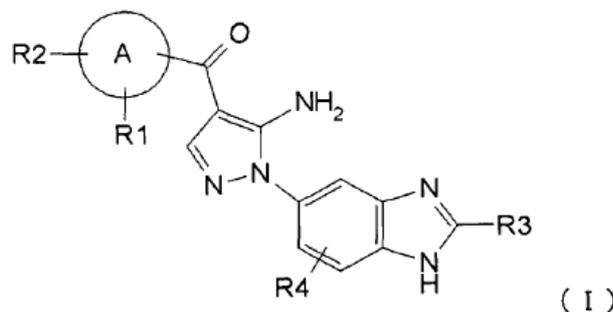
- 20 [Problemas que va a resolver la invención]

Un objetivo de la presente invención es proveer compuestos de bajo peso molecular capaces de inhibir las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) en tejidos de cáncer.

[Medios para resolver los problemas]

- 25 Específicamente, la presente invención se refiere al contenido como se define en las reivindicaciones. Adicionalmente, la presente descripción o invención, respectivamente, incluye lo siguiente:

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) general, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

5 R<sub>1</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>;

10 R<sub>2</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>; o

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con un átomo unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno;

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -OR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>;

A representa indol o pirrol

25 R<sub>5</sub> representa alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, o trihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, o ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>); o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

n representa 1 a 3;

35 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno; o alternatively, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, junto con un átomo de carbono unido al mismo, forman un anillo cicloalifático; Z<sub>1</sub> representa hidrógeno, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OH, o heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

40 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>; o alternatively, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, junto con

un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

- 5 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros; o alternatively, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- 10 R<sup>14</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- 15 R<sub>15</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- 20 R<sub>16</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- R<sub>17</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 25 R<sub>18</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- R<sub>19</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- 30 R<sub>20</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- R<sub>21</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- R<sub>22</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;
- 35 R<sub>23</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- R<sub>24</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sub>25</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- 40 R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternatively, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;
- 45 R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros

alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

5 R<sub>30</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>31</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>32</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>;

<grupo P>

10 halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, heterocicilamino de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros;

<grupo Q>

15 halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, monohidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros amino, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub> cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -COR<sub>19</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub>.

De acuerdo con la invención, en el punto [1] descrito anteriormente,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

A representa indol o pirrol;

20 el citado compuesto representado por la fórmula (I) general no incluye la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona; y

cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado.

[2] (no reivindicado) El compuesto de [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A representa benceno, azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, o quinolina.

25 [3] El compuesto de [1] o [2], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>.

[4] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [3], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino.

30 [5] El compuesto de [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

(1) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;

(2) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;

(3) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(4) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol [3,2-c]piridin-2-il)-metanona;

35 (5) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;

(6) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il)-metanona;

(7) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-metanona;

(8) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (9) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (10) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-yodo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (11) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- (12) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (13) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (14) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (15) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (16) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (17) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (18) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (19) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (20) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (21) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (22) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (23) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (24) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (25) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (26) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (27) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (28) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- (29) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (30) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (31) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (32) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (33) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (34) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (35) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (36) [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (37) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico;

## ES 2 561 659 T3

- (38) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-idroksimetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (39) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-1H-indol-2-il}-metanona;
- (40) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oksitan-3-ilmetoksi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (41) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (42) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-[[bis(2-metoksi-etil)amino]metil]-1H-indol-2-il}-metanona;
- (43) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-[(metil-prop-2-inil-amino)metil]-1H-indol-2-il}-metanona;
- 10 (44) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (45) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (46) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (47) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (48) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-bromo-1H-indol-2-il}-metanona;
- (49) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5-jodo-1H-indol-2-il}-metanona;
- 20 (50) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-metanona;
- (51) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il}-metanona;
- (52) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-jodo-1H-indol-2-il}-metanona;
- (53) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{4-metil-1H-indol-2-il}-metanona;
- (54) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{4-isopropil-1H-indol-2-il}-metanona;
- 25 (55) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (56) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5-bencil-1H-indol-2-il}-metanona;
- (57) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (58) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (59) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (60) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{4-etinil-1H-indol-2-il}-metanona;
- (61) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il}-metanona;
- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{1H-indol-2-il}-metanona;
- (63) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (64) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5-butoxi-1H-indol-2-il}-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (65) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (66) N-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida;
- (67) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (68) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-butil-1H-indol-2-il)-metanona];
- 5 (69) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (70) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (71) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (72) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (73) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (74) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(fenil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (75) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metanosulfonilo-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (76) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(isopropil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (77) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(piridin-2-il-1H-indol-2-il)-metanona];
- 15 (78) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (79) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(piridazin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona];
- (80) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- (81) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (82) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- 20 (83) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona;
- (84) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (85) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (86) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (87) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- (88) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (89) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(piridazin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona];
- (90) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (91) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- (93) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (94) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il) -metanona;
- (95) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (96) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (97) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (98) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (99) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (100) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (101) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (102) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piridin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (103) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (104) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-idroxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (105) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (106) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-pirrolidin-1-il-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (107) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (108) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (109) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2'] bipiridin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (110) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (111) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (112) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (113) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (114) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (115) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (116) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (117) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il) piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (118) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (119) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil )-1H-indol-2-il]-metanona;
- (120) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (121) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4 -il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (122) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (123) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (124) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il )-1H-indol-2-il]-metanona;
- (125) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il) -1H-indol-2-il]-metanona;
- (126) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-metanona;
- (127) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol-2-il)-metanona;
- 15 (128) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-fenil-1H-pirrol-2-il)-metanona;
- (129) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (130) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (131) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (132) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-morfolin-4-ilmetil-1H-in dol-2-il)-metanona;
- 20 (133) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (134) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (135) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (136) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (137) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (138) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-idroxi-1-idroximetil -etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (139) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (140) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (141) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (142) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (143) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (144) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (145) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (146) [5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (147) [5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (148) [5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (150) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (151) [5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 10 (153) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metanosulfonilo-piperazin -1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (154) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 15 (156) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (157) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (158) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (159) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (160) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (161) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (162) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-metanona;
- (163) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (164) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- 25 (165) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (166) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (167) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (168) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (169) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (170) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (171) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (172) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (173) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;

- (174) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (175) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (176) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (177) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (178) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (179) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (180) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (181) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (182) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (183) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (184) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (185) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (186) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (187) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (188) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (189) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il)-metanona;
- (190) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-di-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 20 (192) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (193) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (194) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (195) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (196) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;
- (197) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;
- (198) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-metanona;
- (199) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (200) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (201) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dibromo-1H-pirrol-2-il)-metanona;
- (202) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-difenil-1H-pirrol-2-il)-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (203) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol-2-il)-metanona;
- (204) [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (205) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (206) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-3-il)-metanona;
- 5 (207) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-6-il)-metanona;
- (208) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (209) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il) -metanona;
- (210) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (211) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (212) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (213) 5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (214) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (215) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (216) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (217) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (218) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il) -metanona;
- (219) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (220) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (221) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-4-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- 20 (222) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metil-piridina-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (223) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (224) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (225) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (226) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (227) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-tiofen-3-il-1H-indol-2-il) -metanona;
- (228) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (229) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-tiofen-2-il-1H-indol-2-il) -metanona;
- (230) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- 30 (231) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (232) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (233) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (234) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-([1,4'] bipiperidinil-1'-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (235) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (236) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (237) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (238) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (239) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (240) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (241) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (242) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (243) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (244) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- 20 (245) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (246) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (247) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzofurano-2-il-metanona;
- (248) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzo[b]tiofen-2-il-metanona;
- (249) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzotiazol-2-il-metanona;
- 25 (250) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-fenil]-metanona;
- (251) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-cloro-fenil]-metanona;
- (252) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-3-il-metanona;
- (253) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-7-il-metanona; y
- (254) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-6-il-metanona.
- 30 [6] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador.
- [7] (no reivindicado) Un agente para la inhibición de la actividad del FGFR, que comprende como un ingrediente activo, el compuesto de uno cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 [8] Un agente para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] El agente para prevenir o tratar el cáncer de [8], en donde el cáncer es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de mama, leucemia mielocítica aguda, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer de estómago, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, tumor cerebral, cáncer de colon, mieloma múltiple, hepatocarcinoma, cáncer pulmonar, y cáncer de tiroides.

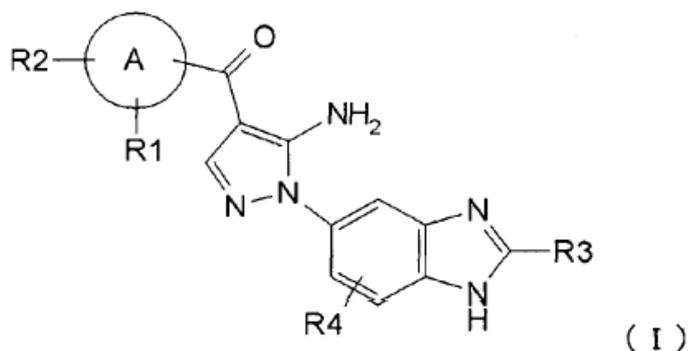
5 [10] Una composición que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de uno cualquiera de [1] a [5] para uso en un método para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicha composición a un paciente en necesidad de prevención o tratamiento del cáncer.

10 [11] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la producción de un agente para prevenir o tratar el cáncer.

[12] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir o tratar el cáncer.

La presente descripción o invención, respectivamente, también incluye lo siguiente.

15 [101] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) general, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

20 R<sub>1</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>;

25 R<sub>2</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>; o

30 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con un átomo unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno;

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -OR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>-SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>;

A representa indol o pirrol

- 5 R<sub>5</sub> representa alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>2-4</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, aminoalquilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, o trihidroxi alquilo C<sub>1-6</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- 10 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxi alquilo C<sub>2-6</sub>, dihidroxi alquilo C<sub>2-6</sub>, trihidroxi alquilo C<sub>2-6</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, aminoalquilo C<sub>2-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>2-4</sub>, o ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>); o R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;
- n representa 1 a 3;
- 15 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno; o alternativamente, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, junto con un átomo de carbono unido al mismo, forman un anillo cicloalifático; Z<sub>1</sub> representa hidrógeno, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, hidroxilo, o heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;
- 20 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>; o alternativamente, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;
- 25 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- 30 R<sub>14</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- R<sub>15</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- 35 R<sub>16</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- R<sub>17</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 40 R<sub>18</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por un(os) grupo(s) seleccionado(s) del grupo Q;
- R<sub>19</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo Q;
- 45 R<sub>20</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- R<sub>21</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;
- R<sub>22</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>23</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10-miembros;

R<sub>24</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sub>25</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

10 R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

15 R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

R<sub>30</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

20 R<sub>31</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>32</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>;

<grupo P>

25 hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, heterociclamino de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros;

<grupo Q>

hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, heterociclamina de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -COR<sub>19</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros.

De acuerdo con la invención, en el punto [101] descrito anteriormente,

30 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

A representa indol o pirrol;

35 el citado compuesto representado por la fórmula (I) general no incluye la [5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona; y cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado.

[102] (no reivindicado) El compuesto de [101] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A representa azaindol.

[103] El compuesto de [101] o [102], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>.

40 [104] El compuesto de uno cualquiera de [101] a [103], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino.

## ES 2 561 659 T3

[105] El compuesto de [101] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (2) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (3) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (4) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-il)-metanona;
- (5) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (6) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (7) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (8) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (9) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (10) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-yodo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (11) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- (12) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (13) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (14) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (15) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (16) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (17) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (18) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (19) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (20) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (21) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (22) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (23) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (24) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (25) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (26) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (27) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (28) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;

## ES 2 561 659 T3

- (29) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (30) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (31) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (32) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (33) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (34) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (35) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (36) [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (37) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico;
- 10 (38) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-hidroxi-metil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (39) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (40) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (41) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (42) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[[bis(2-metoxi-etil)amino]metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (43) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[(metil-prop-2-inil-amino)metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (44) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (45) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (46) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (47) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (48) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-bromo-1H-indol-2-il)-metanona];
- (49) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (50) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il]-metanona;
- 30 (51) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (52) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (53) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (54) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (55) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (56) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bencil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (57) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (58) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (59) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (60) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (61) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il)-metanona;
- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (63) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (64) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-butoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (65) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H -indol-2-il]-metanona;
- (66) N-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida;
- (67) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (68) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (69) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (70) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H -indol-2-il]-metanona;
- (71) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H -indol-2-il]-metanona;
- (72) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (73) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1H-indo 1-2-il]-metanona;
- (74) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fenil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (75) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metanosulfonilo-piridin-3 -il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (76) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (77) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-2-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (78) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (79) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-3-il-1H-indol-2-il) -metanona;
- (80) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (81) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indo 1-2-il]-metanona;
- (82) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropilmetoxi-1H-indo l-2-il)-metanona;
- (83) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4, 5-f]indol-6-il)-metanona;
- 30 (84) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (85) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;

- (86) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (87) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-cloro-6-ciclopropilmetoksi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (88) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (89) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (90) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (91) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 10 (93) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (94) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (95) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (96) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (97) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (98) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (99) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (100) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (101) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (102) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (103) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (104) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-idroxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (105) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (106) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (107) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (108) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (109) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2'] biperidin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (110) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (111) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (112) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-il metil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (113) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 5 (114) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (115) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (116) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (117) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il) piridin-4-il]-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (118) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (119) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil )-1H-indol-2-il]-metanona;
- (120) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (121) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4 -il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (122) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (123) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (124) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il )-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (125) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il) -1H-indol-2-il]-metanona;
- (126) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-bromo-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (127) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (128) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fenil-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (129) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- 30 (130) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (131) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (132) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-ilmetil-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (133) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamin o)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (134) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (135) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (136) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (137) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (138) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil -etilamino)- 1H-indol-2-il]-metanona;
- (139) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (140) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (141) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (142) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;;
- (143) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-ilmetil-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (144) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-morfolin-4-ilmetil-1H-in dol-2-il]-metanona;
- 10 (145) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (146) [5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (147) [5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (148) [5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (150) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (151) [5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-l-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-ilmetil}-piperazin- 1-il)-etanona;
- 20 (153) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metanosulfonilo-piperazin -1-ilmetil)- 1H-indol-2-il]-metanona;
- (154) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piperazin-1-ilmetil-1H-ind ol-2-il]-metanona;
- (155) 1-(4-{2-[5-amino-l-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-ilmetil}-piperazin- 1-il)-etanona;
- 25 (156) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (157) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (158) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-ind ol-2-il]-metanona;
- (159) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (160) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (161) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (162) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona;
- (163) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (164) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico ácido;

## ES 2 561 659 T3

- (165) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (166) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (167) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (168) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (169) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (170) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (171) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (172) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (173) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (174) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (175) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (176) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (177) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (178) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (179) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (180) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (181) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (182) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (183) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (184) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (185) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (186) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (187) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (188) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (189) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il)-metanona;
- (190) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-di-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-4-carbonitrilo;
- (192) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (193) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (194) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;

(195) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;

(196) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;

5 (197) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;

(198) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona;

(199) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona;

(200) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;

(201) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dibromo-1H-pirrol-2-il)-metanona;

10 (202) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-difenil-1H-pirrol-2-il)-metanona; y

(203) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol-2-il)-metanona.

[106] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [101] a [105], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador.

15 [107] (no reivindicado) Un agente para la inhibición de la actividad del FGFR, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de [101] a [105], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[108] Un agente para prevenir o tratar el cáncer, que comprende como un ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de [101] a [105], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [109] El agente para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer de [108], en donde el cáncer es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de mama, leucemia mielocítica aguda, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer de estómago, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, tumor cerebral, cáncer de colon, mieloma múltiple, hepatocarcinoma, cáncer pulmonar, y cáncer de tiroides.

25 [110] Una composición que comprende el compuesto de uno cualquiera de [101] a [105] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicha composición a un paciente en necesidad de prevención o tratamiento del cáncer.

[111] Uso del compuesto de uno cualquiera de [101] a [105] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la producción de un agente para prevenir o tratar el cáncer.

30 [112] El compuesto de uno cualquiera de [101] a [105] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer.

[Efectos de la invención]

35 Los compuestos de la presente invención y descripción y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo tienen la actividad de inhibición de las quinasas de la familia del FGFR en tejidos de cáncer. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención y descripción pueden ejercer eficacia sobre nuevos genes (genes no dirigidos) alterados en el cáncer, y por lo tanto puede prevenir y/o tratar cánceres contra los cuales ninguna terapia eficaz está disponible.

Modo de llevar a cabo la invención

40 La presente invención y descripción se relacionan con derivados de aminopirazol y usos de los mismos. Los presentes inventores sintetizaron por primera vez los compuestos representados por fórmula (I) mostrada anteriormente o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y descubrieron que los compuestos o las sales de los mismos tienen la actividad de inhibición de las quinasas de la familia del FGFR.

- En este documento, el "alquilo" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo alifático por eliminación de un átomo de hidrógeno arbitrario. No contiene heteroátomo ni enlace carbono-carbono insaturado en el esqueleto, y tiene un subconjunto de las estructuras del grupo hidrocarbilo o hidrocarburo que contienen hidrógeno y átomos de carbono. El grupo alquilo incluye estructuras lineales y ramificadas. Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo con uno a seis átomos de carbono (C<sub>1-6</sub>; de ahora en adelante, "C<sub>p-q</sub>" significa que el número de átomos de carbono es p a q), grupos alquilo C<sub>1-5</sub>, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, y grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 5 Específicamente, el alquilo incluye, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 2,3-dimetilpropilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, y grupo hexilo.
- 10 En este documento, "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP<sup>2</sup> adyacentes), e incluye aquellos de formas lineal y ramificada. Dependiendo de la configuración del doble enlace y los sustituyentes (si existen), la geometría del doble enlace puede ser de configuración entgegen (E) o zusammen (Z), o cis o trans. Los grupos alqueno preferido incluyen grupos alqueno C<sub>2-6</sub>.
- 15 Específicamente, el alqueno incluye, por ejemplo, grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo (incluyendo cis y trans), grupo 3-butenilo, grupo pentenilo, y grupo hexenilo.
- En este documento, "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un enlace triple (dos átomos de carbono SP adyacentes), e incluye aquellos de formas lineal y ramificada. Los grupos alquino preferidos incluyen grupos alquino C<sub>2-6</sub>.
- 20 Específicamente, el alquino incluye, por ejemplo, grupo tinilo, grupo 1-propinilo, grupo propargilo, grupo 3-butinilo, grupo pentinilo, y grupo hexinilo.
- El alqueno y alquino puede cada uno tener uno o más dobles enlaces o triples enlaces.
- En este documento, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado, e incluye grupos monocíclicos, anillos bicíclicos, y anillos espiro. El cicloalquilo preferido incluye grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Específicamente, el grupo cicloalquilo incluye, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, y grupo cicloheptilo.
- 25 En este documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario de un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "cicloalquilo" definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo preferidos incluyen cicloalquilalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, y específicamente incluye, por ejemplo, grupo ciclopropil metilo y grupo ciclopropil etilo.
- 30 En este documento, "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), átomo de oxígeno (O), o átomo de azufre (S).
- En este documento, "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, o átomo de yodo.
- 35 En este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo en el cual preferiblemente de uno a nueve, más preferiblemente uno a cinco "átomos de halógeno" idénticos o diferentes definidos anteriormente se unen a un "alquilo" definido anteriormente.
- Específicamente, el haloalquilo incluye, por ejemplo, grupo clorometilo, grupo diclorometilo, grupo triclorometilo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo perfluoroalquilo (tales como grupo trifluorometilo y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), y grupo 40 2,2,2-trifluoro etilo.
- En este documento, "alcoxi" se refiere a un grupo oxi unido con un "alquilo" definido anteriormente. Alcoxi preferido incluye grupos alcoxi C<sub>1-4</sub> y grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>. Específicamente, alcoxi incluye, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo 1-propoxi, grupo 2-propoxi, grupo n-butoxi, grupo i-butoxi, grupo sec-butoxi, y grupo *tert*-butoxi.
- 45 En este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo en el cual preferiblemente de uno a nueve, más preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes definidos anteriormente se unen a un "alcoxi" definido anteriormente.
- Específicamente, el haloalcoxi incluye, por ejemplo, grupo clorometoxi, grupo triclorometoxi, y grupo trifluorometoxi.

En este documento, "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático monovalente. El arilo preferiblemente incluye arilo C<sub>6-10</sub>. Específicamente, el arilo incluye, por ejemplo, grupo fenilo y grupos naftilo (por ejemplo, grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo).

5 En este documento, "anillo alicíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo no-aromático monovalente. El anillo alicíclico puede tener enlaces insaturados dentro de su anillo, y puede ser un grupo multicíclico que tiene dos o más anillos. Los átomos de carbono que constituyen el anillo se pueden oxidar para formar un carbonilo. El número de átomos que constituye un anillo alicíclico preferiblemente oscila entre tres a diez (de 3- a 10- miembros anillo alifático). El anillo alicíclico incluye, por ejemplo, anillos cicloalquilo, anillos cicloalqueno, y anillos cicloalquino.

10 En este documento, "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monovalente en el cual los átomos que constituyen el anillo incluyen preferiblemente de uno a cinco heteroátomos. El heteroarilo puede ser parcialmente saturado, y puede ser un anillo monocíclico o condensado (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico condensado con un anillo de benceno o anillo de heteroarilo monocíclico). El número de átomos que constituyen el anillo preferiblemente oscila entre cinco a diez (heteroarilo de 5- a 10- miembros).

15 Específicamente, el heteroarilo incluye, por ejemplo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo, grupo triazinilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, benzotiadiazolilo grupo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzoxadiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo azaindolilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo cinolinilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo benzodioxolilo, grupo indolidinilo, y el grupo imidazopiridilo.

25 En este documento, "heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico no-aromático monovalente en el cual los átomos que constituyen el anillo incluyen preferiblemente uno a cinco heteroátomos. El heterociclilo puede contener enlaces dobles o triples en su anillo. Los átomos de carbono pueden ser oxidados para formar un carbonilo. El anillo puede ser un anillo monocíclico o condensado. El número de los átomos que constituyen el anillo preferiblemente oscila entre tres a diez (heterociclilo de 3- a 10- miembros).

30 Específicamente, el heterociclilo incluye, por ejemplo, grupo oxetanilo, grupo dihidrofurilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo dihidropirano, grupo tetrahidropirano, grupo tetrahidropiridilo, grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirazolidinilo, grupo imidazolinilo, grupo imidazolidinilo, grupo oxazolidinilo, grupo isooxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo isotiazolidinilo, grupo tiadiazolidinilo, grupo azetidino, grupo oxazolidona, grupo benzodioxano, grupo benzoxazolilo, grupo dioxolano, y el grupo dioxano.

En este documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "arilo" definido anteriormente. El arilalquilo preferiblemente incluye arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>. Específicamente, el arilalquilo incluye, por ejemplo, grupo bencilo, grupo fenilo, y grupo naftilmetilo.

35 En este documento, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un alquilo definido anteriormente es sustituido con un "heteroarilo" definido anteriormente. El heteroarilalquilo preferiblemente incluye heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>. Específicamente, el heteroarilalquilo incluye, por ejemplo, grupo pirrolilmetilo, grupo imidazolilmetilo, grupo tienilmetilo, grupo piridilmetilo, grupo pirimidilmetilo, grupo quinolilmetilo, y grupo piridilmetilo.

40 En este documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "heterociclilo" definido anteriormente. El heterociclilalquilo preferiblemente incluye heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>. Específicamente, el heterociclilalquilo incluye, por ejemplo, grupo morfolinilmetilo, grupo morfolinilmetilo, grupo tiomorfolinilmetilo, grupo pirrolidinilmetilo, grupo piperidinilmetilo, grupo piperazinilmetilo, grupo piperazinilmetilo, y grupo oxetanilmetilo.

45 En este documento, "monohidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un grupo hidroxilo. El monohidroxi-alquilo preferiblemente incluye monohidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub> y monohidroxi-alquilo C<sub>2-6</sub>. Específicamente, el monohidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo hidroximetilo, 1-grupo ehidroxilo, y grupo 2-hidroxietilo.

50 En este documento, "dihidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual dos átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente son sustituidos con dos grupos hidroxilos. El dihidroxi-alquilo preferiblemente incluye dihidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub> y C<sub>2-6</sub> dihidroxi-alquilo. Específicamente, el dihidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo 1,2-dihidroxi-etilo, grupo 1,2-dihidroxi-propilo, y grupo 1,3-dihidroxi-propilo.

- En este documento, "trihidroxialquilo" se refiere a un grupo en el cual tres átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente son sustituidos con tres grupos hidroxilos. El trihidroxialquilo preferiblemente incluye trihidroxialquilo C<sub>1-6</sub> y trihidroxialquilo C<sub>2-6</sub>.
- 5 En este documento, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxialquilo preferiblemente incluye alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>. Específicamente, el alcoxialquilo incluye, por ejemplo, metoxietilo.
- En este documento, "alcoxialcoxialquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en el terminal alquilo de un "alcoxialquilo" definido anteriormente es sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxialcoxialquilo preferiblemente incluye alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>2-4</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>.
- 10 En este documento, "aminoalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un grupo amino. El grupo aminoalquilo preferiblemente incluye aminoalquilo C<sub>1-4</sub> y aminoalquilo C<sub>2-4</sub>.
- En este documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino unido con un "alquilo" definido anteriormente. El alquilamino preferiblemente incluye alquilamino C<sub>1-4</sub>.
- 15 En este documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino unido con dos "alquilos" definidos anteriormente. Los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. El dialquilamino preferiblemente incluye di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino.
- En este documento, "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "alquilamino" definido anteriormente. El alquilaminoalquilo preferiblemente incluye alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>.
- 20 En este documento, "dialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "dialquilamino" definido anteriormente. El dialquilaminoalquilo preferiblemente incluye di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub> y di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>2-4</sub>.
- En este documento, "heterocicilamino" se refiere a un grupo amino unido con un "heterocicilo" definido anteriormente. El heterocicilamino preferiblemente incluye heterocicilamino de 3- a 10- miembros.
- 25 En este documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un grupo ciano. El cianoalquilo preferiblemente incluye ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>).
- En este documento, "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo unido con un "alquilo" definido anteriormente (i.e. alquilo-SO<sub>2</sub>-). El alquilsulfonilo preferiblemente incluye alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>. Específicamente, el alquilsulfonilo incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, y i-propilsulfonilo.
- 30 En este documento, "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente es sustituido con un "alquilsulfonilo" definido anteriormente. El alquilsulfonilalquilo preferiblemente incluye alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>.
- Los compuestos de la presente invención y descripción incluyen formas libres y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales "sales" incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico, sales de ácido orgánico, sales de base inorgánica, sales de base orgánica, y sales de aminoácidos básicos o ácidos.
- 35 Las sales de ácido inorgánico preferidas incluyen, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato. Las sales orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, malato, estearato, benzoato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato. Una sal particularmente preferida en la presente invención y descripción es malato.
- 40 Las sales de bases inorgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina, y sales de N, N-dibenciletilendiamina.
- 45 Las sales de aminoácidos ácidos preferidos incluyen, por ejemplo, aspartato y glutamato. Las sales de aminoácidos básicos preferidos incluyen, por ejemplo, sales de arginina, sales de lisina, y sales de ornitina.

Cuando los compuestos de la presente invención/descripción se dejan reposar al ambiente, pueden absorber la humedad para adsorber agua o formar hidratos. Tales hidratos también están incluidos en las sales de la presente invención/descripción.

5 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención/descripción pueden absorber otros solventes para formar solvatos. Tales solvatos también se incluyen en las sales de la presente invención/descripción.

Todos los isómeros estructuralmente posibles (isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros, etc.) de los compuestos de la presente invención y descripción y mezclas de tales isómeros se incluyen en la presente descripción.

10 Los compuestos de la presente invención/descripción pueden tener formas cristalinas polimórficas. Todos los citados polimorfos se incluyen en la presente invención/descripción.

15 Adicionalmente, se describen en este documento los profármacos de los compuestos de la presente invención y descripción. Los profármacos se refieren a derivados de los compuestos de la presente invención y descripción, que tienen un grupo químico o metabólicamente degradable, y tras la administración al cuerpo vivo, revierten a los compuestos originales y muestran la eficacia del fármaco original. Los profármacos incluyen complejos no covalentes y sales.

20 Los compuestos de la presente invención/descripción incluyen aquellos en los que uno o más átomos dentro de la molécula han sido reemplazados con isótopos. En este documento, el isótopo se refiere a un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones), pero es diferente en número de masa (suma de protones y neutrones). Los átomos diana que se reemplazan por un isótopo en los compuestos de la presente invención/descripción, incluyen, por ejemplo, átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de fósforo, átomo de azufre, átomo de flúor, y átomo de cloro. Sus isótopos incluyen  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . En particular, los radioisótopos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , que deterioran la emisión de la radiación, son útiles en el estudio de la distribución tisular *in vivo* etc. de productos farmacéuticos o compuestos. Los isótopos estables no se deterioran, son casi constantes en abundancia, y no emiten radiación. Por esta razón, los isótopos estables pueden ser utilizados con seguridad. Los compuestos de la presente invención/descripción se pueden convertir en compuestos de isótopos-sustituídos de acuerdo con métodos convencionales mediante la sustitución de los reactivos utilizados en la síntesis con reactivos que contienen los isótopos correspondientes.

30 Preferiblemente, los compuestos de la presente descripción o invención, respectivamente, representados por la fórmula (I) mostrada anteriormente son los siguientes:

35  $R_1$  mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-10}$  alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{14}$ ,  $-\text{SOR}_{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ,  $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ,  $\text{COOH}$ , arilo  $C_{6-10}$  que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q,  $-\text{COR}_{19}$ ,  $-\text{COOR}_{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ ,  $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ ,  $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ , o  $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ .

40  $R_1$  mostrado arriba, más preferiblemente representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-10}$  alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{14}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ,  $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ,  $\text{COOH}$ , arilo  $C_{6-10}$  que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q. Específicamente, el anterior heteroarilo de 5- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo imidazolilo, grupo tienilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, o grupo pirazolilo. El anterior heterociclilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo morfolinilo, grupo tetrahidropiridilo, o grupo piperidinilo.

50  $R_2$  mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-10}$  alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{14}$ ,  $-\text{SOR}_{15}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ,  $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ,  $\text{COOH}$ , arilo  $C_{6-10}$  que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q,  $-\text{COR}_{19}$ ,  $-\text{COOR}_{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ ,  $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ ,  $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ , o  $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ .

$R_2$  mostrado arriba, más preferiblemente representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-\text{OR}_5$ , arilo  $C_{6-10}$  que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o

heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q. Específicamente, este heteroarilo de 5- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo piridilo.

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> mostrado arriba, preferiblemente puede ser tomado junto con los átomos a los cuales se unen para formar heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros. El heterociclilo o heteroarilo puede tener un átomo de halógeno como un sustituyente. Específicamente, el heterociclilo de 3- a 10- miembros formado junto con los átomos a los cuales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se unen, en particular es preferiblemente un grupo dioxolanilo o grupo dioxanilo.

10 R<sub>3</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, y en particular preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>.

R<sub>4</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -OR<sub>5</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>-SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>.

15 R<sub>4</sub> mostrado arriba, más preferiblemente representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino, y en particular preferiblemente hidrógeno o halógeno.

El anillo A es indol o pirrol.

20 R<sub>5</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, monohidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, o trihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>.

25 R<sub>5</sub> mostrado arriba, más preferiblemente representa alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub> o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q. Específicamente, el anterior heterociclilalquilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo piperaziniletilo, grupo oxetanilmetilo, o grupo morfolinil etilo. El anterior heterociclilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo oxetanil o grupo tetrahidropirranilo.

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> mostrados arriba, pueden ser iguales o diferentes, y preferiblemente cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, o ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>).

35 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> mostrados arriba, más preferiblemente cada uno independientemente representa hidrógeno, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, o dihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>. Específicamente, el heterociclilalquilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo morfoliniletilo, y el heteroarilalquilo de 5- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo piridiletilo.

Alternativamente, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser tomados junto con los átomos de nitrógeno a los cuales se unen para formar un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros.

40 "n" mostrado arriba, representa número entero desde 1 a 3. Preferiblemente, n es 1.

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno, y más preferiblemente hidrógeno.

Alternativamente, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen para formar un anillo alicíclico.

45 Z<sub>1</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OH, o heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, más preferiblemente NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> o -OH, o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q.

Específicamente, el anterior heterociclilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo pirrolidinilo, grupo piperazinilo, grupo piperidinilo, o grupo morfolinilo.

5 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>2-4</sub>.

Alternativamente, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> mostrado arriba, preferiblemente puede ser tomado junto con los átomos de nitrógeno a los cuales se unen para formar heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros.

10 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo alicíclico de 3- a 10- miembros, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

15 Alternativamente, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> mostrado arriba, preferiblemente se pueden tomar junto con los átomos de nitrógeno a los cuales se unen para formar un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, y en particular preferiblemente heterociclilalquilo de 3- a 10- miembros. Específicamente, son más preferidos el grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo, y grupo piperidinilo.

20 R<sub>14</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

25 R<sub>15</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q.

30 R<sub>16</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sub>17</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, y más preferiblemente hidrógeno.

35 R<sub>18</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

40 R<sub>19</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, y más preferiblemente representa hidrógeno, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q. Específicamente, este heterociclilo de 3- a 10- miembros más preferiblemente es un grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo, o grupo piperidinilo.

R<sub>20</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

45 R<sub>21</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

R<sub>22</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sub>23</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

R<sub>24</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

R<sub>25</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

5 R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo alicíclico de 3- a 10- miembros.

10 Alternativamente, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser tomados junto con los átomos de nitrógeno a los cuales se unen para formar un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros.

15 R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub> mostrados arriba, preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo alicíclico de 3- a 10- miembros.

Alternativamente, R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub> mostrados arriba, preferiblemente se pueden tomar junto con los átomos de nitrógeno a los cuales se unen para formar un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros.

R<sub>30</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

20 R<sub>31</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros.

R<sub>32</sub> mostrado arriba, preferiblemente representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o arilo C<sub>6-10</sub>.

25 Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo P definido anteriormente son halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, heterociclamino de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R, -CN, -NO<sub>2</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros; y más preferiblemente halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros. Específicamente, este heterociclilo de 3- a 10- miembros en particular es preferiblemente un grupo morfolinilo.

30 Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo Q definido anteriormente son halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, monohidroalquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroalquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclamino de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R, -CN, -NO<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -COR<sub>19</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>; y más preferiblemente halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, monohidroalquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -COR<sub>19</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>. Específicamente, este heterociclilo de 3- a 10- miembros más preferiblemente es un grupo piperazinilo, grupo piperidinilo, o grupo morfolinilo.

35 En los compuestos de la invención preferidos descritos anteriormente, representados por la fórmula (I) mostrada anteriormente, R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

A representa indol o pirrol;

40 el citado compuesto representado por la fórmula (I) general no incluye la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona; y cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado.

Específicamente, los compuestos de la presente descripción o invención, respectivamente, incluyen, por ejemplo:

(1) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;

(2) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;

45 (3) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (4) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-il)-metanona;
- (5) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (6) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (7) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (8) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-cloro-1 H-indol-2-il)-metanona;
- (9) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (10) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1 H-pirazol-4-il]-(4-yodo-1 H-indol-2-il)-metanona;
- (11) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- (12) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-y 1)-metanona;
- 10 (13) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (14) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (15) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (16) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (17) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-cloro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- 15 (18) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (19) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (20) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (21) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (22) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (23) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (24) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (25) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (26) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 25 (27) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (28) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- (29) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (30) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (31) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (32) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il] metanona;

- (33) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (34) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (35) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il] metanona;
- (36) [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (37) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico;
- (38) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-hidroximetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (39) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol- 2-il}-metanona;
- (40) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (41) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (42) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-{{bis(2-metoxi-etil)-amin o}-metil}-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (43) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-{{(metil-prop-2-inil-amino) -metil}-1H-indol- 2-il}-metanona;
- 15 (44) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol 2-il]-metanona;
- (45) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (46) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 20 (47) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-il metil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (48) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-bromo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (49) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (50) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-metanona;
- (51) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (52) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (53) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (54) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (55) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2 -il]-metanona;
- (56) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bencil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (57) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (58) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (59) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (60) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (61) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il)-metanona;
- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (63) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (64) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-butoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (65) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H -indol-2-il] metanona;
- (66) N-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida;
- (67) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (68) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (69) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-indol-2-il]-metanona;
- (70) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H -indol-2-il]-metanona;
- (71) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H -indol-2-il]-metanona;
- (72) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (73) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1H-indo 1-2-il]-metanona;
- 15 (74) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fenil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (75) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metanosulfonilo-piridin-3 -il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (76) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (77) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-2-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (78) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (79) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-3-il-1H-indol-2-il) -metanona;
- (80) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (81) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indo 1-2-il]-metanona;
- (82) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropilmetoxi-1H-indo 1-2-il)-metanona;
- 25 (83) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4, 5-f]indol-6-il)-metanona;
- (84) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (85) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (86) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (87) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (88) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-ind ol-2-il]-metanona;
- (89) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-4-il-1H-indol-2-il) -metanona;

- (90) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (91) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 5 (93) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (94) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (95) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (96) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (97) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (98) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (99) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (100) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (101) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (102) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piridin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (103) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (104) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-idroxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (105) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (106) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (107) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (108) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (109) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (110) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (111) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (112) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (113) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (114) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il metil)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (115) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (116) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (117) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (118) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (119) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (120) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (121) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (122) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (123) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (124) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (125) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (126) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-bromo-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (127) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (128) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fenil-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (129) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (130) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- 25 (131) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (132) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (133) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (134) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (135) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (136) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (137) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoksi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (138) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-idroxi-1-idroximetil-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (139) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (140) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoksi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

- (141) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (142) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (143) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (144) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (145) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (146) [5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (147) [5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (148) [5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (150) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (151) [5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- (153) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (154) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- (156) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (157) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (158) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (159) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (160) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (161) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (162) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-metanona;
- (163) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (164) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- 30 (165) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (166) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (167) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (168) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;

- (169) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (170) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (171) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (172) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (173) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (174) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (175) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (176) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (177) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (178) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (179) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (180) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (181) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (182) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (183) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (184) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (185) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (186) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (187) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (188) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (189) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il)-metanona;
- (190) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-di-*tert*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-4-carbonitrilo;
- 25 (192) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (193) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (194) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (195) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (196) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;
- (197) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;

## ES 2 561 659 T3

- (198) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloksi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (199) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (200) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (201) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dibromo-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- 5 (202) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-difenil-1H-pirrol-2-il]-metanona; y
- (203) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol-2-il]-metanona.
- (204) [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (205) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (206) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-3-il]-metanona;
- 10 (207) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-6-il]-metanona;
- (208) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (209) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il) -metanona;
- (210) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (211) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (212) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (213) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(bromo-4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (214) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(trifluorometoksi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (215) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(trifluorometoksi-1H-indol-2-il) -metanona;
- (216) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (217) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5,6-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (218) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il) -metanona;
- (219) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (220) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-difluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (221) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-4-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- 25 (222) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metil-piridina-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (223) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (224) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (225) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 30 (226) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (227) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tiofen-3-il-1H-indol-2-il) -metanona;

- (228) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (229) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-tiofen-2-il-1H-indol-2-il] -metanona;
- (230) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-in dol-2-il]-metanona;
- (231) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (232) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (233) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 10 (234) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-([1,4'] bipiperidinil-1'-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (235) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]- 1H-indol-2-il]-metanona;
- (236) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2-idroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]- 1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (237) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)- 1H-indol-2-il]-metanona;
- (238) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- 20 (239) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol- 2-il]-metanona;
- (240) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (241) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (242) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (243) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H -pirrol-2-il]-metanona;
- 25 (244) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (245) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (246) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-metoxi-fenil)-1H -pirrol-2-il]-metanona;
- (247) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzofurano-2-il-metanona;
- (248) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzo[b] tiofen-2-il-metanona;
- 30 (249) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzotiazol-2-il-metanona;
- (250) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-fenil]-metanona;
- (251) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-cloro-fenil]-metanona;
- (252) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-3-il-metanona;
- (253) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-7-il-metanona; y
- 35 (254) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-6-il-metanona.

- Los anteriores compuestos representados por formula (I) de la presente invención y descripción y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como compuestos que tienen una actividad de inhibición de las quinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Por lo tanto, los compuestos son útiles en la prevención y/o el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, leucemia mielocítica aguda, 5 cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer de estómago, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, tumor cerebral (incluyendo glioblastoma), cáncer de colon, mieloma múltiple, hepatocarcinoma, cáncer pulmonar (incluyendo cánceres de pulmón de células pequeñas y de células no-pequeñas), y cáncer de tiroides.
- Los compuestos de la presente invención y descripción y las sales de los mismos se pueden formular en comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, 10 supositorios, inyecciones, ungüentos, ungüentos para los ojos, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas, lociones, y similares por métodos convencionales. Para la formulación, excipientes convencionales, se pueden utilizar aglutinantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, y si es necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbefacientes, surfactantes, agentes de ajuste de pH, conservantes, antioxidantes, 15 y similares. Los compuestos de la presente invención o descripción se formulan, mediante la combinación de ingredientes que se utilizan generalmente como materiales para preparaciones farmacéuticas, utilizando métodos convencionales.
- Por ejemplo, para producir formulaciones orales, los compuestos de la presente invención o descripción o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se combinan con excipientes, y si es necesario, aglutinantes, agentes 20 de desintegración, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, y similares; y luego se formulan en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, y similares por métodos convencionales.
- Los ingredientes incluyen, por ejemplo, aceites animales y vegetales tales como aceites de soja, sebo de buey y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; resinas de silicona; aceites de silicona; surfactantes tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos 25 de sorbitán de polioxietileno, aceites de ricino de polioxietileno hidrogenado, y copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietil celulosa, ácidos poliacrílicos, polímeros de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, y celulosa de metilo; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; polialcoholes tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; sacáridos tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio, y silicato de aluminio; y agua purificada.
- Los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio.
- Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, polímero de 30 bloque de polipropilenglicol/polioxietileno y meglumina.
- Los agentes disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano, pectina y carboximetilcelulosa de calcio.
- Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílica y aceite vegetal endurecido.
- Se utilizan los colorantes autorizados para uso como aditivos para productos farmacéuticos. Los agentes aromatizantes utilizados incluyen, por ejemplo, polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol y 35 canela en polvo.
- Por supuesto, estos comprimidos y gránulos se pueden recubrir con azúcar, o si es necesario, otros recubrimientos apropiados. Alternativamente, cuando se producen preparaciones líquidas tales como jarabes e inyecciones, los compuestos de la presente invención o descripción o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se combinan con agentes de ajuste de pH, solubilizantes, agentes isotonzantes, o semejantes, y si es necesario, 40 agentes solubilizantes, estabilizantes, y semejantes, y luego formulados utilizando métodos convencionales.
- Los métodos para producir preparaciones externas no están limitados, y pueden ser producidos por métodos convencionales. Diversos materiales convencionales para productos farmacéuticos, cuasi-fármacos, cosméticos, y similares se pueden utilizar como materiales de base en la producción. Específicamente, los materiales de base utilizados incluyen, por ejemplo, aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, surfactantes, fosfolípidos, alcoholes, polialcoholes, polímeros solubles 45

en agua, minerales de arcilla y agua purificada. Adicionalmente, como es necesario, es posible adicionar agentes de ajuste del pH, antioxidantes, agentes quelantes, conservantes, colorantes, agentes aromatizantes, y semejantes. Sin embargo, los materiales de base para las preparaciones externas de la presente invención o descripción no se limitan a los mismos.

5 Adicionalmente, si es necesario, las preparaciones se pueden combinar con componentes que tienen una actividad de inducir la diferenciación, o componentes tales como agentes potenciadores de flujo sanguíneo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes activadores de células, vitaminas, aminoácidos, humectantes, y agentes queratolíticos. Los materiales de base descritos anteriormente se pueden adicionar en una cantidad que proporciona una concentración seleccionada por lo general en la producción de preparaciones externas.

10 Cuando los compuestos de la presente invención o descripción, sales, o hidratos de los mismos se administran, sus formas de dosificación no están particularmente limitados, y se pueden administrar por vía oral o parenteral por métodos utilizados convencionalmente. Se pueden formular y administrar en forma de comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, ungüentos para los ojos, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas, lociones, y similares.

15 La dosificación de los productos farmacéuticos de la presente invención y descripción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la severidad de los síntomas, edad, sexo, peso, método de administración, tipo de sal, tipo específico de enfermedad, y semejantes.

20 La dosis varía considerablemente dependiendo del tipo de enfermedad, la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo, la sensibilidad al agente, y semejantes del paciente. Por lo general, el agente se administra a un adulto una vez o varias veces al día en una dosis diaria de aproximadamente 0.03 a 1000 mg, preferiblemente 0.1 a 500 mg, y más preferiblemente 0.1 a 100 mg. Cuando se utiliza una inyección, por lo general la dosis diaria es aproximadamente 1 a 3000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 3 a 1000 mg/kg.

25 Cuando se producen los compuestos de la presente invención o descripción, los compuestos de materiales y diversos reactivos pueden formar sales, hidratos, o solvatos. El tipo varía dependiendo del material inicial, solvente utilizado, y semejantes, y no está particularmente limitado siempre que las reacciones no sean inhibidas.

Los solventes que se van a utilizar varían dependiendo del material inicial, reactivo, y semejantes, y como una cuestión por supuesto, no están particularmente limitados siempre y cuando puedan disolver los materiales iniciales hasta cierto punto sin inhibir las reacciones.

30 Varios isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, isómeros rotacionales, estereoisómeros y tautómeros) pueden ser purificados y aislados por métodos convencionales de separación tales como recristalización, métodos de sal de diastereómeros, métodos de resolución basados en enzimas, varios métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía de columna, cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases).

35 Cuando se obtiene un compuesto de la presente invención o descripción en una forma libre, se puede convertir por métodos convencionales en una sal o hidrato del mismo, que se puede formar a partir del compuesto de la presente invención o descripción. Cuando se obtiene un compuesto de la presente invención o descripción como una sal o hidrato del mismo, se puede convertir por métodos convencionales en una forma libre del compuesto de la presente invención o descripción.

40 Los compuestos de la presente invención y la invención se pueden purificar y aislar utilizando métodos químicos convencionales tales como extracción, concentración, separación por destilación, cristalización, filtración, recristalización, y diversos métodos cromatográficos.

Los métodos generales para producir los compuestos de la presente invención y la descripción y ejemplos de trabajo se describen a continuación.

45 Los compuestos de la presente invención y la descripción se pueden sintetizar mediante diversos métodos. Algunos de ellos se ilustran con referencia a los esquemas mostrados a continuación. Los esquemas son para fines ilustrativos, y la presente invención y la descripción no se limitan a las reacciones químicas y condiciones que se muestran en los mismos. En los esquemas mostrados a continuación, algunos sustituyentes pueden ser omitidos para mayor claridad, pero esto no pretende limitar la descripción de los esquemas. Los compuestos representativos de la presente invención y la invención se pueden sintetizar utilizando los intermedios apropiados, compuestos conocidos y reactivos.

50

La producción del compuesto representado por la fórmula (I)

El Esquema A muestra un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

En los esquemas y métodos de producción generales a continuación, las definiciones de R<sub>1</sub> y otras se muestran en cada sistema o método de producción general. R<sub>33</sub> a R<sub>37</sub> se definen de la siguiente manera:

R<sub>33</sub> representa grupo alquilo.

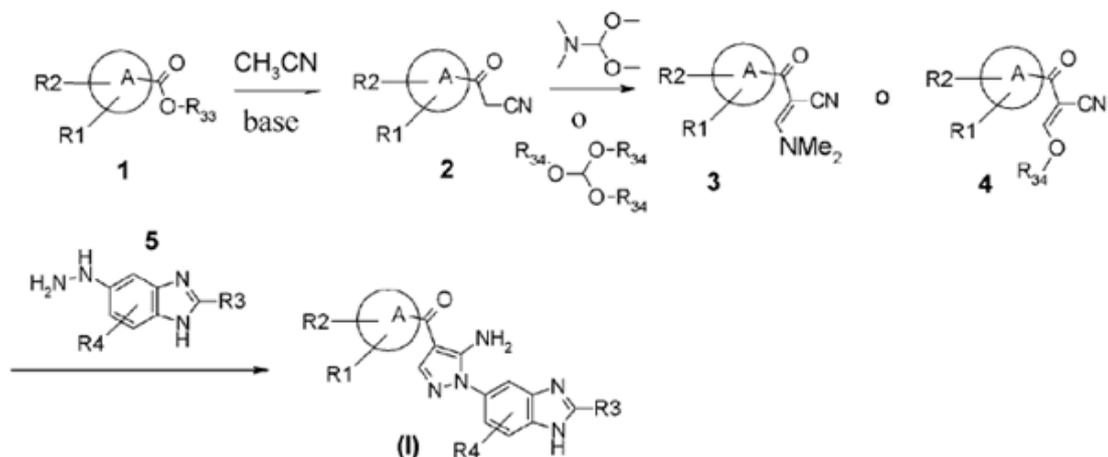
- 5 R<sub>34</sub> y R<sub>35</sub> cada uno representa grupo alquilo. Alternativamente, una pluralidad de R<sub>34</sub> o una pluralidad de R<sub>35</sub> juntos forman un anillo.

R<sub>36</sub> representa grupo alquilo. Alternativamente, una pluralidad de R<sub>36</sub> juntos forman un anillo.

R<sub>37</sub> representa grupo alquilo o arilo.

Esquema A

- 10 El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> se definen como en el compuesto representado por la fórmula (I) general mostrada anteriormente, se puede producir por el método descrito a continuación.



- 15 El 2-cetoacetonitrilo de fórmula (2) se obtiene a través de una reacción entre el éster del ácido carboxílico representado por la fórmula (1) y el anión de acetonitrilo que se genera permitiendo que una base actúe sobre el acetonitrilo.

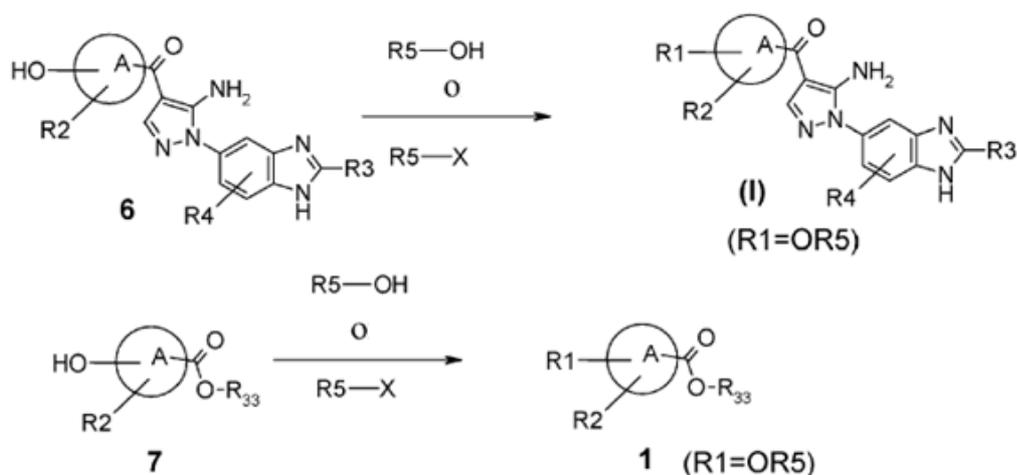
- 20 El compuesto representado por la fórmula (1) está disponible comercialmente o se puede preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, ésteres del ácido carboxílico arilo/heteroarilo de fórmula (1) tales como éster etílico del ácido indol-2-carboxílico, éster etílico del ácido benzofurano-2-carboxílico, éster metílico del ácido benzotiofeno-2-carboxílico, éster metílico del ácido pirrol-2-carboxílico, y éster metílico del ácido quinolina-6-carboxílico, están disponibles comercialmente. Otros compuestos se pueden preparar por calentamiento de los ácidos carboxílicos correspondientes en alcohol (R<sub>33</sub>OH) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico). Alternativamente, el éster metílico de fórmula (1), en el cual R<sub>33</sub> es un grupo metilo, se puede preparar mediante una reacción con trimetilsilildiazometano o diazometano en un solvente (por ejemplo, diclorometano o metanol).

- 25 El compuesto de fórmula (2) se puede preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. Se puede preparar mediante el tratamiento de acetonitrilo con una base (por ejemplo, diisopropilamida de litio o n-butil litio) y a continuación haciendo reaccionar el anión de acetonitrilo resultante con éster del ácido arilo/heteroarilo carboxílico.

El compuesto de fórmula (3) se puede preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. El 2-ceto-3-dimetilamino-acrilonitrilo de fórmula (3) se puede preparar haciendo reaccionar el 2-cetoacetonitrilo de fórmula (2) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal en un solvente (por ejemplo, tolueno o tetrahidrofurano).

- 30 El compuesto de fórmula (4) se puede preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. El 2-ceto-3-alcxi-acrilonitrilo de fórmula (4) se puede preparar haciendo reaccionar el 2-cetoacetonitrilo de fórmula (2) y trialquil ortoformiato en un solvente (por ejemplo, acetonitrilo, cloroformo, o anhídrido acético) con calor.

- El compuesto de fórmula (I) se puede preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. El 5-amino-cetopirazol de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el 2-ceto-3-dimetilamino-acrilonitrilo de fórmula (3) con bencimidazol-5-il hidrazina de fórmula (5) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina o piridina) en un solvente (por ejemplo, etanol o N,N-dimetilacetamida); o haciendo reaccionar 2-ceto-3-alcóxido-acrilonitrilo de fórmula (4) con bencimidazol-5-il hidrazina de fórmula (5) o un compuesto en el cual la hidrazina en fórmula (5) se ha protegido (por ejemplo, N- benzhidrilideno - N'-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina, tert-butil éster del ácido N-tert-butoxicarbonil-N'-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina carboxílico, o tert-butil éster del ácido N-tert-butoxicarbonil-N'-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina carboxílico), en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina o piridina) en un solvente (por ejemplo, etanol o N,N-dimetilacetamida).
- 5 Cuando se sintetizan los compuestos con el anillo A que tiene un grupo NH, tal como indol o pirrol, en algunos casos, se utiliza un éster de fórmula (1) para formar un anillo de aminopirazol a través de las reacciones de fórmula (3) o (4) y la fórmula (5), y luego la desprotección se lleva a cabo para dar la fórmula (I) con el anillo A teniendo un grupo NH.
- 10 Los grupos protectores para indol incluyen los grupos arilsulfonilo (por ejemplo, grupo bencenosulfonilo y grupo toluenosulfonilo).
- 15 La fórmula (1) en la que el anillo A es un anillo indol protegido por un grupo arilsulfonilo se puede obtener haciendo reaccionar la fórmula (I) en la cual el anillo A es un indol desprotegido con arilsulfonil cloruro (por ejemplo, haluro de bencilo o haluro de p-metoxibencilo) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o diisopropiletilamina).
- 20 Los grupos protectores para pirrol incluyen grupos bencilo (por ejemplo, grupo bencilo y grupo p-metoxibencilo). La fórmula (1) en el cual A es un anillo de pirrol protegido por un grupo bencilo se puede obtener haciendo reaccionar la fórmula (I) en la cual A es un pirrol desprotegido con haluro de bencilo (por ejemplo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, o bromuro de 4-metoxibencilo) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilformamida).
- 25 Si el compuesto de fórmula (1) con R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> deseados, no está disponible comercialmente, es posible sintetizar un éster de fórmula (1) que tiene los R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> deseados por uno cualquiera de métodos (a) a (y) descritos a continuación, y luego sintetizar la fórmula (I) por el mismo método como en el esquema A. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) con un sustituyente convertible en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> se puede sintetizar y a continuación convertir en el compuesto con el sustituyente R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> deseado.
- 30 La conversión del sustituyente R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> se puede lograr, mediante uno cualquiera de los métodos (a) a (y) descritos a continuación.



Método (a)

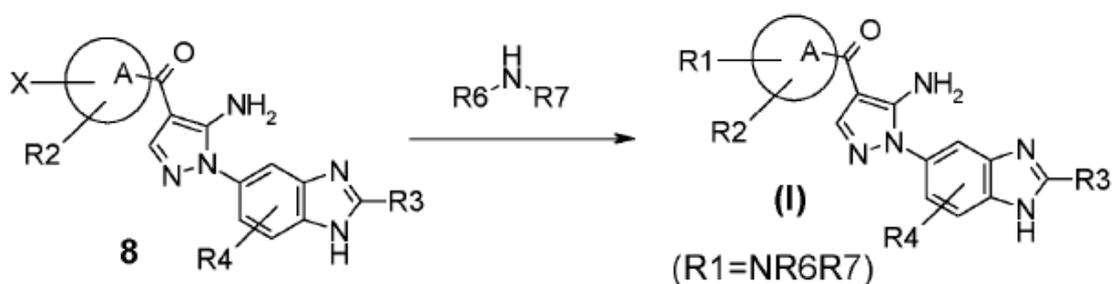
- 35 Cuando R<sub>1</sub> es un éter (-OR<sub>5</sub>), el compuesto de fórmula (I) se puede preparar a través de la reacción de Mitsunobu entre alcohol (R<sub>5</sub>OH) y el compuesto de fórmula (6) en el cual R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo, o a través de la esterificación en presencia de una base entre el compuesto de fórmula (6) en el cual R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo y R<sub>5</sub>X que tiene un grupo saliente X, tal como halógeno o un grupo alquilsulfonilo.

Alternativamente, un éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es éter ( $-OR_5$ ) se puede preparar mediante la reacción de Mitsunobu entre alcohol ( $R_5OH$ ) y un éster de fórmula (7) en la cual  $R_1$  tiene un grupo hidroxilo, o a través de esterificación en presencia de una base entre el éster de fórmula (7) y  $R_5X$  que tiene un grupo saliente X, tal como halógeno o un grupo alquilsulfonilo.

- 5 El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es éter ( $-OR_5$ ) se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es éter ( $-OR_5$ ) por el mismo método como en el esquema A.

En general, la reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo utilizando alcohol ( $R_5OH$ ) y un compuesto que tiene un grupo hidroxilo, en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano) en presencia de un compuesto azo (por ejemplo, dietil azodicarboxilato o diisopropil azodicarboxilato), fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina).

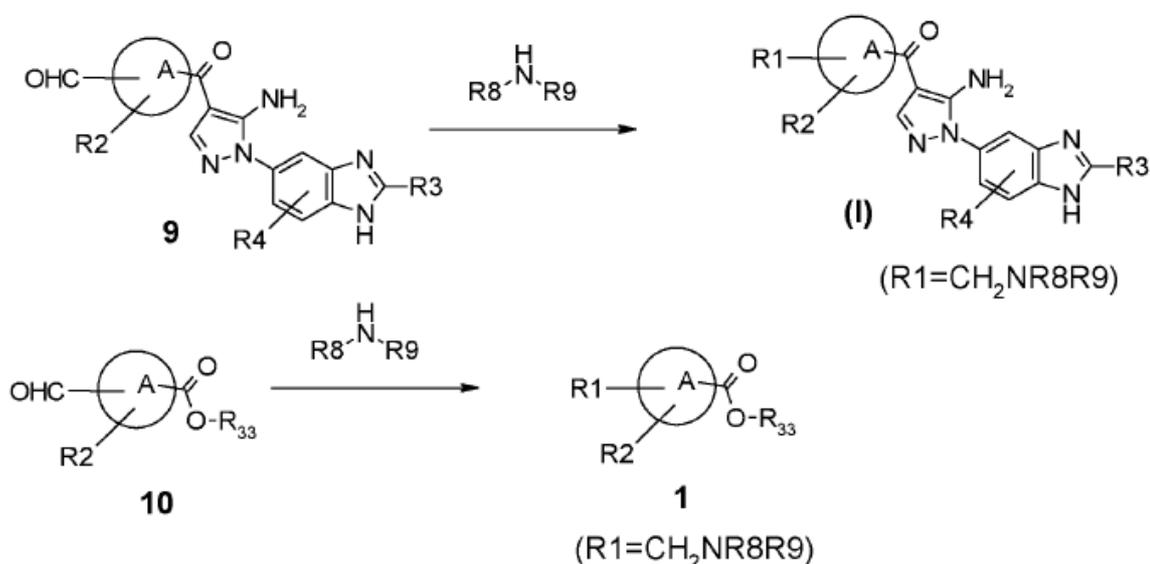
- 10 En general, la esterificación se puede llevar a cabo por el calentamiento de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo y  $R_5X$  que tiene un grupo saliente X, tal como halógeno o grupo alquilsulfonilo, en un solvente (por ejemplo, dimetilformamida o tetrahidrofurano) en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o carbonato de potasio).



- 15 Método (b)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es un grupo amino ( $NR_6R_7$ ) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno con una amina ( $NR_6R_7$ ) a temperatura ambiente o con calor en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, *tert*-butóxido de sodio, o fosfato de potasio) y un ligando (por ejemplo, N,N-dimetilglicina, 1,10-fenantrolina, o *tri-tert*-butilfosfina) en un solvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tolueno, o dioxano) utilizando un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre) o catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio).

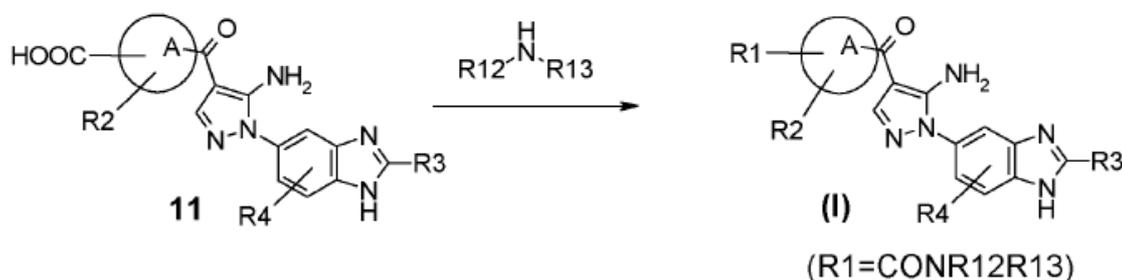
- 20



- Método (c)

5 El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es un grupo aminometilo  $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$  se puede preparar a través de aminación reductora entre amina  $(NHR_8R_9)$  y el compuesto de fórmula (9) que tiene un grupo aldehído. Alternativamente, un éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es un grupo aminometilo  $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$  se puede preparar a través de aminación reductora entre amina  $(NHR_8R_9)$  y un éster de fórmula (10) que tiene un grupo aldehído. El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es un grupo aminometilo  $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$  se puede obtener por el mismo método como en el esquema A, utilizando el éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es un grupo aminometilo  $(-(CR_8R_9)_nZ_1, R_8=R_9=H)$ .

10 En general, la aminación reductora se puede llevar a cabo con aldehído y amina  $(NHR_8R_9)$  utilizando un agente de reducción (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio) en un solvente (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o metanol), en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético) en algunos casos, a partir de  $0^\circ C$  a temperatura ambiente.

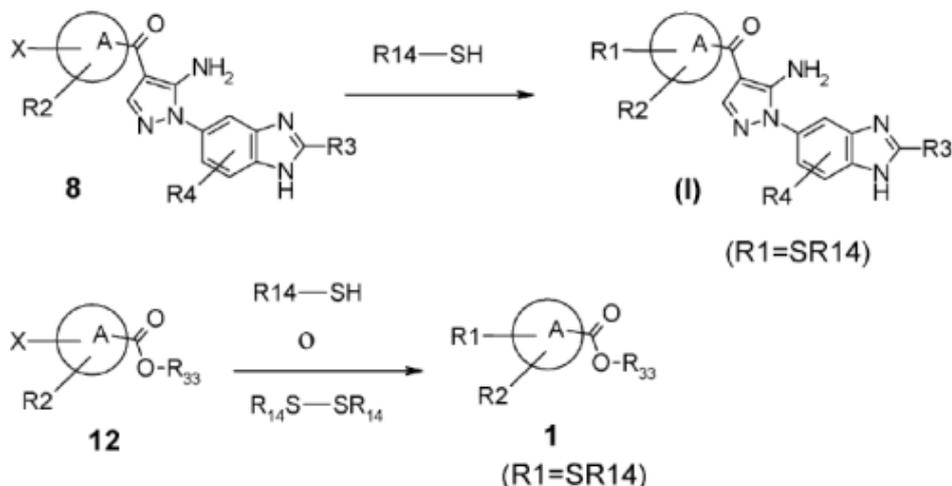


Método (d)

15 El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es una amida  $(CONR_{12}R_{13})$  se puede preparar haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula (11) con una amina  $(NHR_{12}R_{13})$  en presencia de un agente de condensación.

En general, la síntesis de amida se puede lograr mediante la conversión de un ácido carboxílico en haluro de acilo o éster activado utilizando un agente de halogenación (por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) o un activador (por ejemplo, cloroformiato de etilo), respectivamente, y luego hacerlo reaccionar con una amina  $(NHR_{12}R_{13})$  en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o diclorometano).

20 Alternativamente, la síntesis de amida se logra mediante la síntesis de un éster activo a partir del ácido carboxílico utilizando un agente de condensación (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, o diclorometano), y a continuación el tratamiento del éster activo resultante con una amina  $(NHR_{12}R_{13})$ .

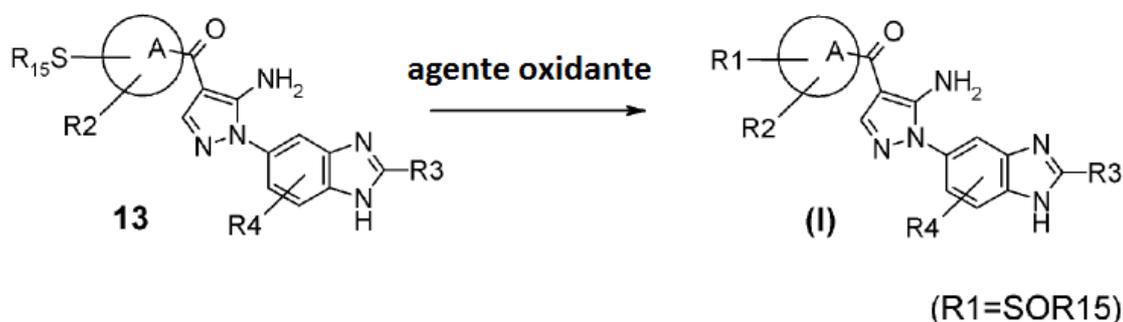


25 Método (e)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es sulfuro ( $-SR_{14}$ ) se puede preparar haciendo reaccionar tior con el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, hexametildisilazida de litio o fosfato de potasio) y un catalizador (por ejemplo, yoduro de cobre, o acetato de paladio) en un solvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido o 1,2-dimetoxietano) con calor.

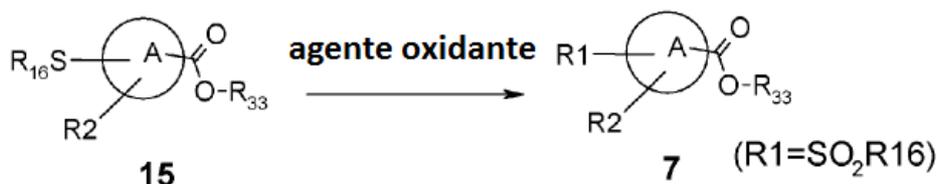
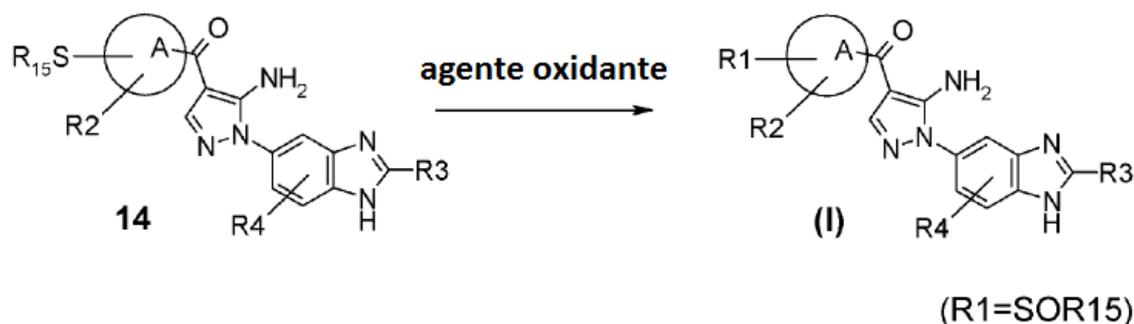
- 5 El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es sulfuro ( $-SR_{14}$ ) se puede preparar haciendo reaccionar tior con el éster de fórmula (12) que tiene halógeno en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, hexametildisilazida de litio o fosfato de potasio) y un catalizador (por ejemplo, yoduro de cobre, o acetato de paladio) en un solvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido o 1,2-dimetoxietano) con calentamiento.

- 10 Alternativamente, el éster de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el éster de fórmula (12) con una base (por ejemplo, n-butil litio) a una temperatura baja ( $-80$  a  $0^\circ\text{C}$ ) en un solvente (por ejemplo, dietil éter o tetrahidrofurano), y luego hacerlo reaccionar con alquilsulfuro o dialquildisulfuro. El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es sulfuro ( $-SR_{14}$ ) se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es sulfuro ( $-SR_{14}$ ) por el mismo método como en el esquema A.



- 15 Método (f)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es sulfóxido ( $-SO_2R_{15}$ ) se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (13) que tiene un grupo sulfuro ( $-SR_{15}$ ) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, oxon, o peróxido de hidrógeno) en un solvente (por ejemplo, diclorometano, metanol, o agua).

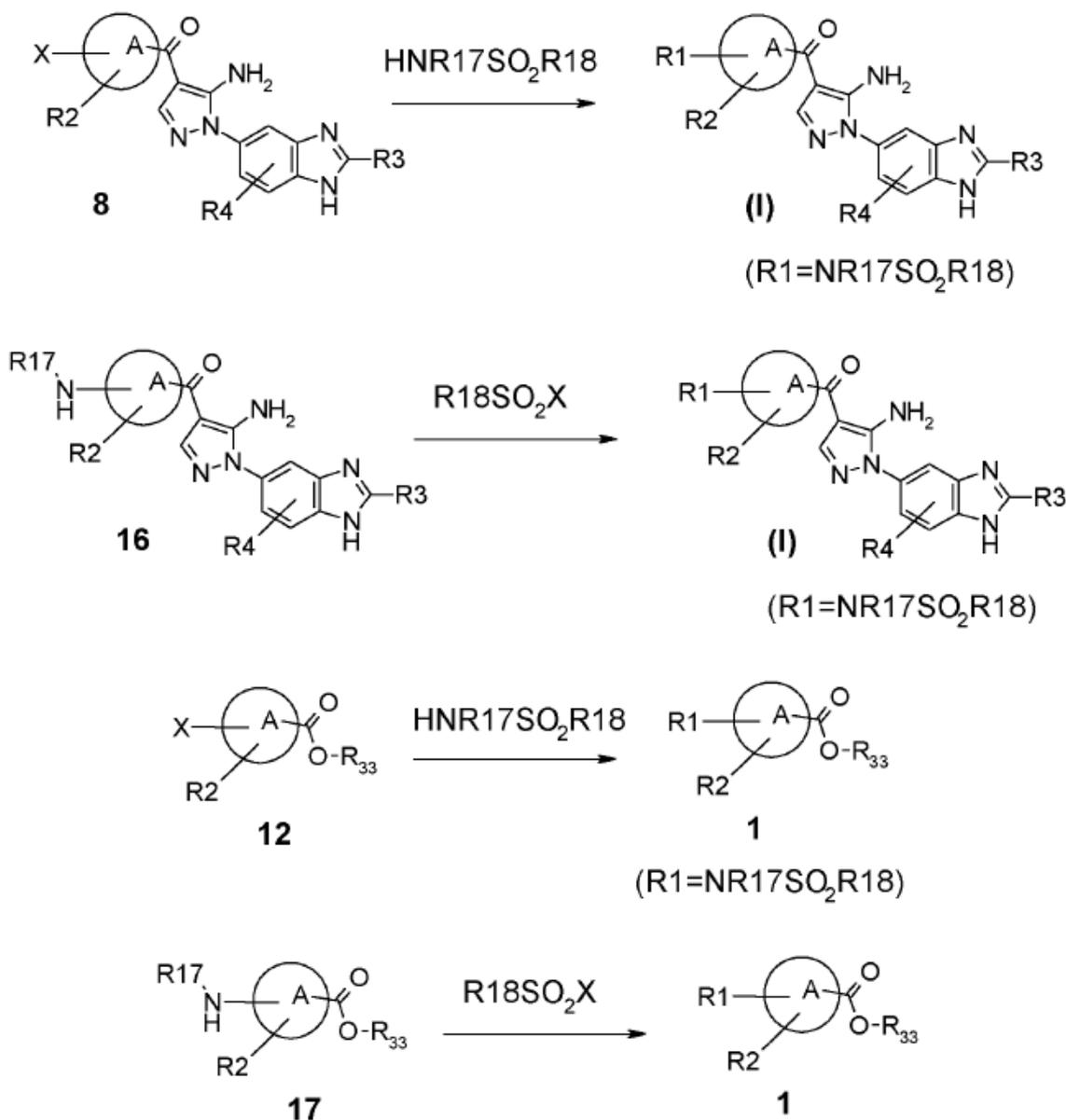


- 20 Método (g)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es sulfona ( $-SO_2R_{16}$ ) se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (14) que tiene sulfuro ( $-SR_{16}$ ) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, oxon, o peróxido de hidrógeno) en un solvente (por ejemplo, diclorometano, metanol, o agua).

El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es sulfona ( $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ), se puede preparar mediante el tratamiento del sulfuro de fórmula (15) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, oxon, o peróxido de hidrógeno) en un solvente (por ejemplo, diclorometano, metanol, o agua). El éster de fórmula (1) en la cual ya que  $R_1$  es sulfona ( $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ) se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es sulfona ( $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ ) por el mismo método como en el esquema A.

5



Método (h)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es alquilsulfonamida ( $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (8) en la cual  $R_1$  es halógeno con alquilo o arilsulfonamida ( $\text{HNR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) en presencia de un metal tal como cobre. Alternativamente, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (16) que tiene un grupo amino ( $-\text{NHR}_{17}$ ) con un alquilo o haluro de arilsulfonilo.

10

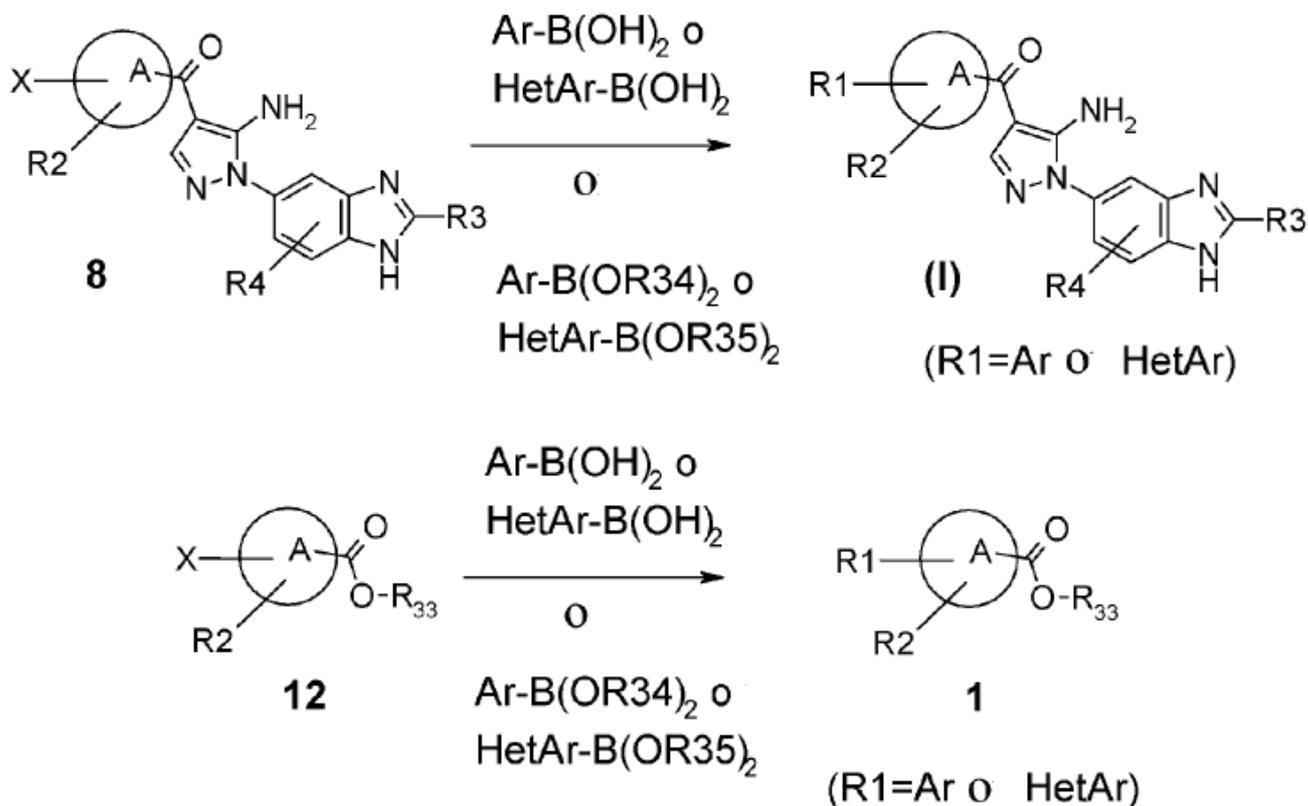
Alternativamente, el éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es alquilsulfonamida ( $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) se puede preparar haciendo reaccionar el éster de fórmula (12) que tiene halógeno con alquilo o arilsulfonamida ( $\text{HNR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) en presencia de un metal tal como cobre. Alternativamente, se puede preparar haciendo reaccionar el éster de fórmula (17) que tiene un grupo amino ( $-\text{NHR}_{17}$ ) con alquilo, haluro de arilsulfonilo, o semejantes. El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es alquilsulfonamida ( $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es alquilsulfonamida ( $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ) por el mismo método como en el esquema A.

15

En general, la síntesis a partir de un compuesto de halógeno se logra haciendo reaccionar un compuesto de halógeno con alquilo o arilsulfonamida en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio o fosfato de potasio), un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio o yoduro de cobre), y, en algunos casos, un ligando (por ejemplo, tri-*t*-butilfosfina o *N,N* dimetilglicina) en un solvente (por ejemplo, dioxano, tolueno, o dimetilformamida) con calentamiento.

5

En general, la síntesis a partir de un compuesto de amina se logra haciendo reaccionar un compuesto de amina con alquilo o haluro de arilsulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente (por ejemplo, diclorometano).

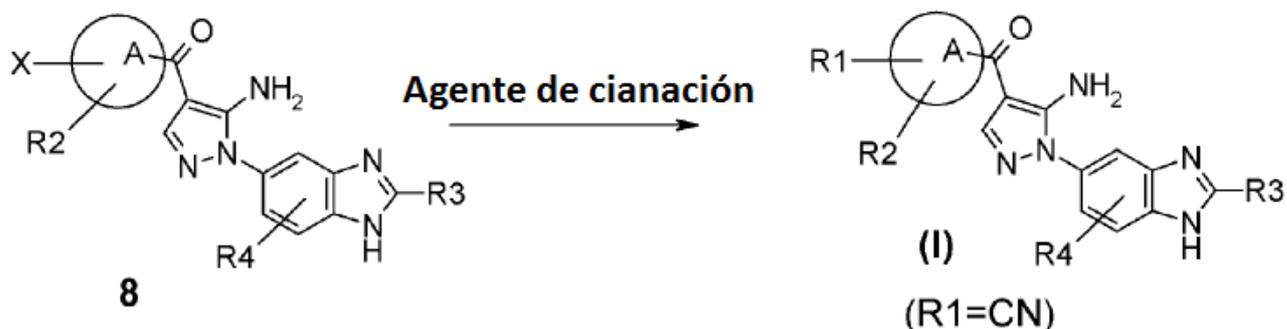


## 10 Método (i)

El compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es arilo o heteroarilo se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno y ácido arilborónico, ácido heteroaril borónico, éster del ácido arilborónico, o éster del ácido heteroaril borónico.

15 Alternativamente, el éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es arilo o heteroarilo se puede preparar a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el éster de fórmula (12) que tiene halógeno y ácido arilborónico, ácido heteroaril borónico, éster del ácido arilborónico, o éster del ácido heteroaril borónico. El éster de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es arilo o heteroarilo se pueden utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es arilo o heteroarilo por el mismo método como en el esquema A.

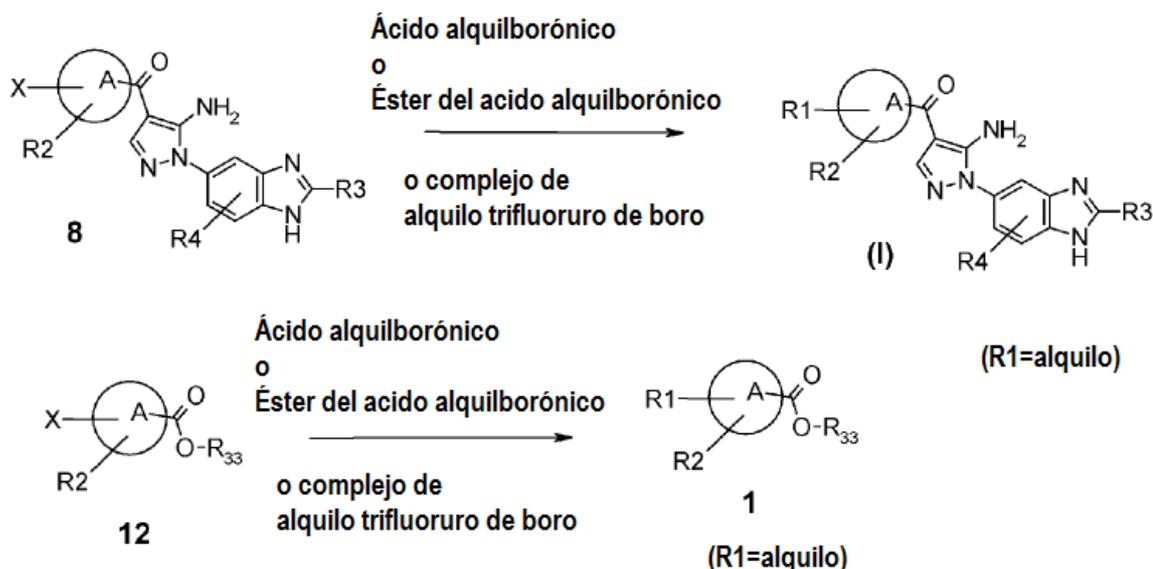
20 En general, la reacción de acoplamiento de Suzuki se lleva a cabo mediante el calentamiento de haluro de arilo o haluro de heteroarilo junto con ácido arilborónico, ácido heteroaril borónico, éster del ácido arilborónico, o éster del ácido heteroaril borónico en presencia de una base (por ejemplo, fosfato de potasio o carbonato de cesio) y un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio o tetrakis(trifenil)fosfina) en un solvente (por ejemplo, dioxano o tolueno).



Método (j)

El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo ciano se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno (X) con un cianuro tal como cianuro de cobre.

- 5 En general, la cianación se lleva a cabo mediante el calentamiento de un compuesto de halógeno, compuesto de alquilsulfonilo, o compuesto de arilsulfonilo junto con un agente de cianación (por ejemplo, cianuro de cobre (I) o cianuro de potasio) en un solvente (por ejemplo, dimetilformamida o N-metilpirrolidona).

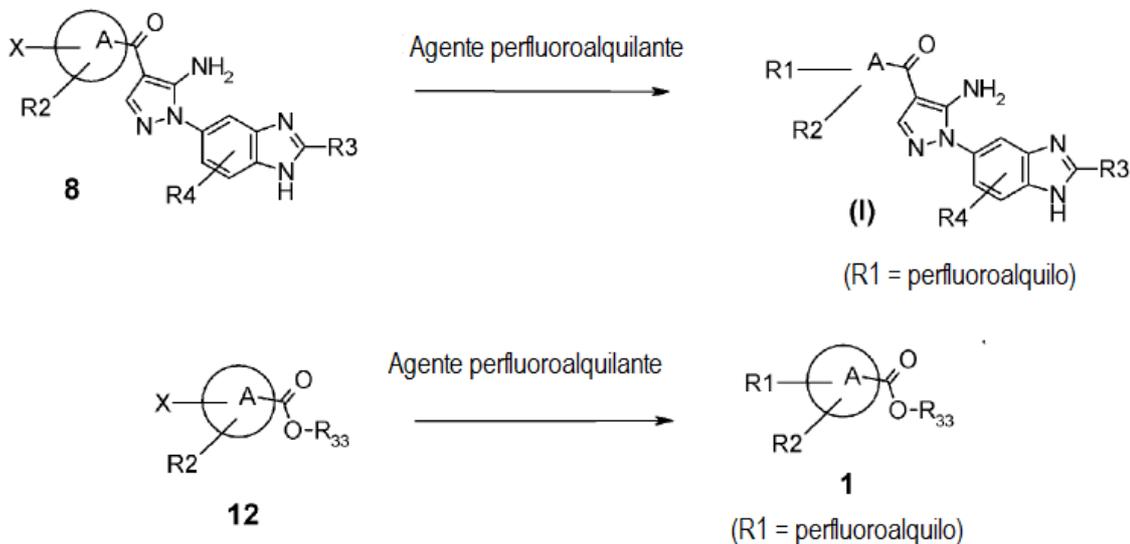


Método (k)

- 10 El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquilo se puede preparar a través de la reacción de Suzuki entre el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno y ácido alquilborónico, éster del ácido alquilborónico, o un complejo de alquilo-trifluoruro de boro.

- 15 El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquilo se puede preparar a través de la reacción de Suzuki entre el éster de fórmula (12) que tiene halógeno y ácido alquilborónico, éster del ácido alquilborónico, o un complejo de alquilo-trifluoruro de boro. El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquilo se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquilo por el mismo método como en el esquema A.

- 20 En general, la reacción de Suzuki se lleva a cabo mediante el calentamiento de una mezcla de un compuesto de halógeno, un derivado de boro (por ejemplo, ácido alquilborónico, éster del ácido alquilborónico, o complejo de alquilo-trifluoruro de boro), y una base (por ejemplo, carbonato de potasio o fosfato de potasio) en un solvente (por ejemplo, xileno, tolueno, dimetilformamida, dioxano, o tetrahidrofurano) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio) y, en algunos casos, un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina).

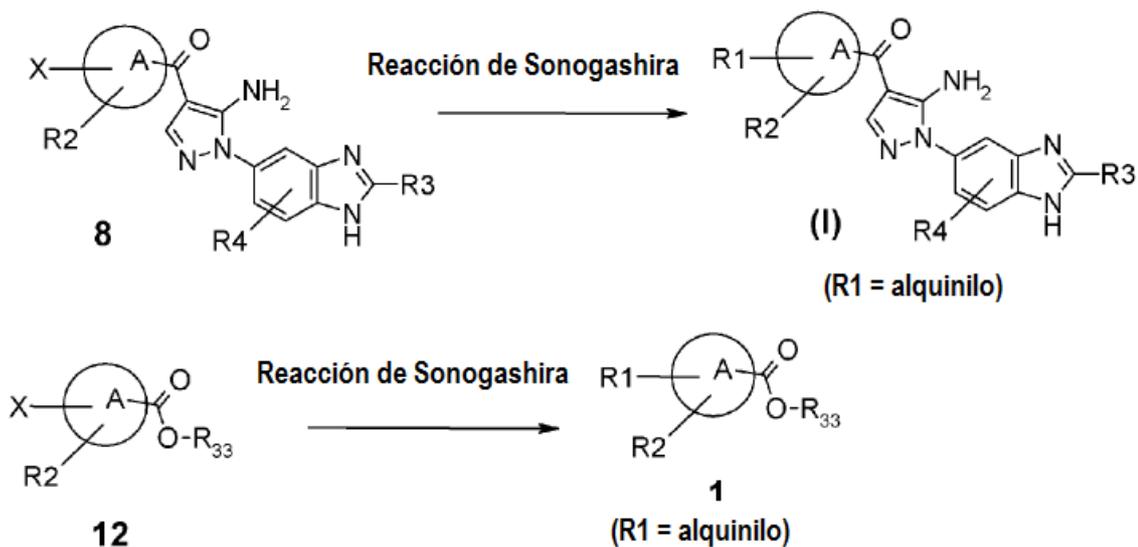


Método (l)

El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo perfluoroalquilo se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno con un agente perfluoroalquilante.

- 5 El éster de fórmula (12) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo perfluoroalquilo se puede preparar haciendo reaccionar el éster de fórmula (11) que tiene halógeno con un agente perfluoroalquilante. El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo perfluoroalquilo se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo perfluoroalquilo por el mismo método como en el esquema A.

- 10 En general, la perfluoroalquilación se logra haciendo reaccionar un compuesto de halógeno, cobre (por ejemplo, cobre o yoduro de cobre (I)), un agente perfluoroalquilante (tales como perfluoroalquilo de potasio carboxilato, trietilsililo perfluoroalquilo, o yoduro de perfluoroalquilo) en un solvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida) con calor.

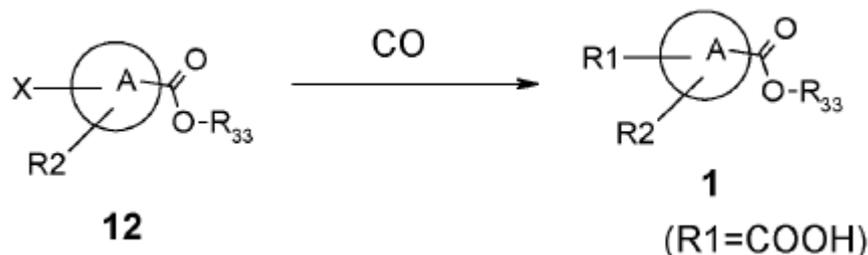
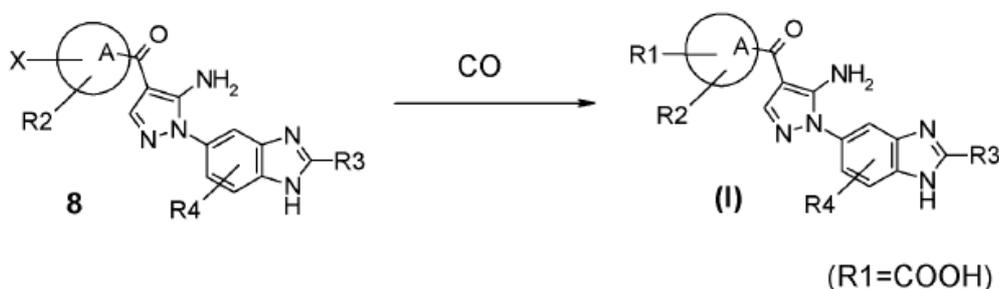


Método (m)

El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquinilo se puede preparar a través de la reacción de Sonogashira del compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno.

5 El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquinilo se puede preparar mediante la reacción de Sonogashira del éster de fórmula (12) que tiene halógeno. El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquinilo, se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo alquinilo por el mismo método como en el esquema A.

10 En general, la reacción de Sonogashira se lleva a cabo haciendo reaccionar haluro de arilo o haluro de heteroarilo con un agente de alquinilación (por ejemplo, trimetilsililacetileno) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio), un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre(I)), y un catalizador de paladio (por ejemplo, bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno) con calor.

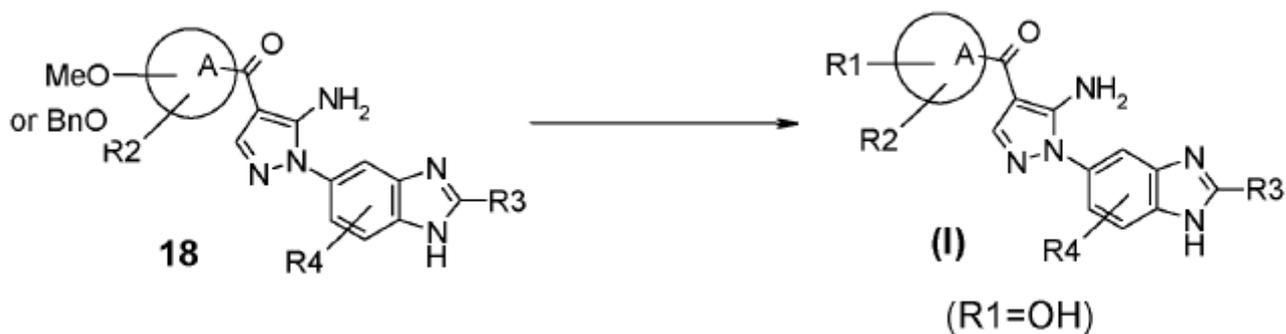


Método (n)

15 El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo carboxilo se puede preparar mediante una reacción para la introducción de monóxido de carbono en el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno.

20 El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo carboxilo se puede preparar mediante una reacción para introducir el monóxido de carbono en el éster de fórmula (12) que tiene halógeno. El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo carboxilo se puede proteger en el grupo carboxilo (por ejemplo, *tert*-butil éster) y a continuación utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo carboxilo por el mismo método como en el esquema A.

25 En general, la introducción de monóxido de carbono se logra haciendo reaccionar haluro de arilo o haluro de heteroarilo en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o carbonato de sodio), un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio), y un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina) en un solvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido o agua) bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Alternativamente, la introducción se logra haciendo reaccionar haluro de arilo o haluro de heteroarilo con una base (por ejemplo, *n*-butil litio) en un solvente (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) a una temperatura baja (-80 a 0°C), y a continuación haciendo reaccionar monóxido de carbono con el mismo.

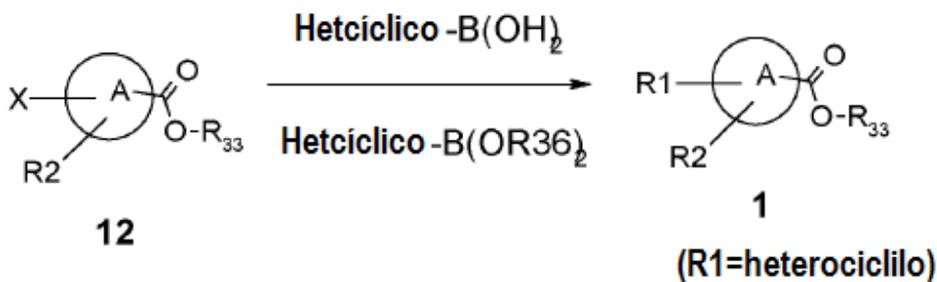
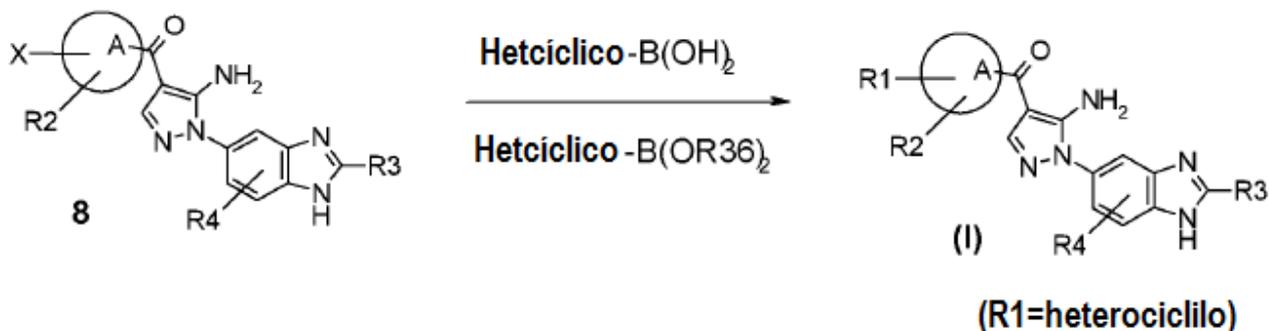


Método (o)

El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo se puede preparar a través de la desalquilación del compuesto de fórmula (18) que tiene un grupo metoxi o grupo benciloxi.

- 5 En general, la desmetilación del grupo metoxi se logra haciendo reaccionar una mezcla de un compuesto metoxi y un solvente (por ejemplo, diclorometano) con un ácido de Lewis (por ejemplo, trifluoruro de boro o cloruro de aluminio). Alternativamente, la desmetilación se logra haciendo reaccionar el compuesto metoxi en presencia de clorhidrato de piridina con calentamiento.

- 10 En general, la desbencilación del grupo benciloxi se logra a través de una reacción en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono o hidróxido de paladio) en un solvente (por ejemplo, metanol) bajo una atmósfera de hidrógeno.



Método (p)

- 15 El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un heterociclilo alifático se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno con ácido borónico heterociclilo alifático o éster del ácido borónico heterociclilo alifático.

El éster de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un heterociclilo alifático se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster de fórmula (12) que tiene halógeno con ácido borónico heterociclilo alifático o éster

del ácido borónico heterociclilo alifático. El éster resultante de fórmula (1) en la cual R<sub>1</sub> es un heterociclilo alifático se puede utilizar para preparar el compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es un heterociclilo alifático por el mismo método como en el esquema A.

- 5 En general, la reacción de acoplamiento de Suzuki de heterociclilo alifático se logra haciendo reaccionar haluro de arilo o haluro de heteroarilo con ácido borónico heterociclilo alifático o éster del ácido borónico heterociclilo alifático en presencia de una base (por ejemplo, fosfato de potasio) y un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina) en un solvente (por ejemplo, dioxano o agua) con calor.

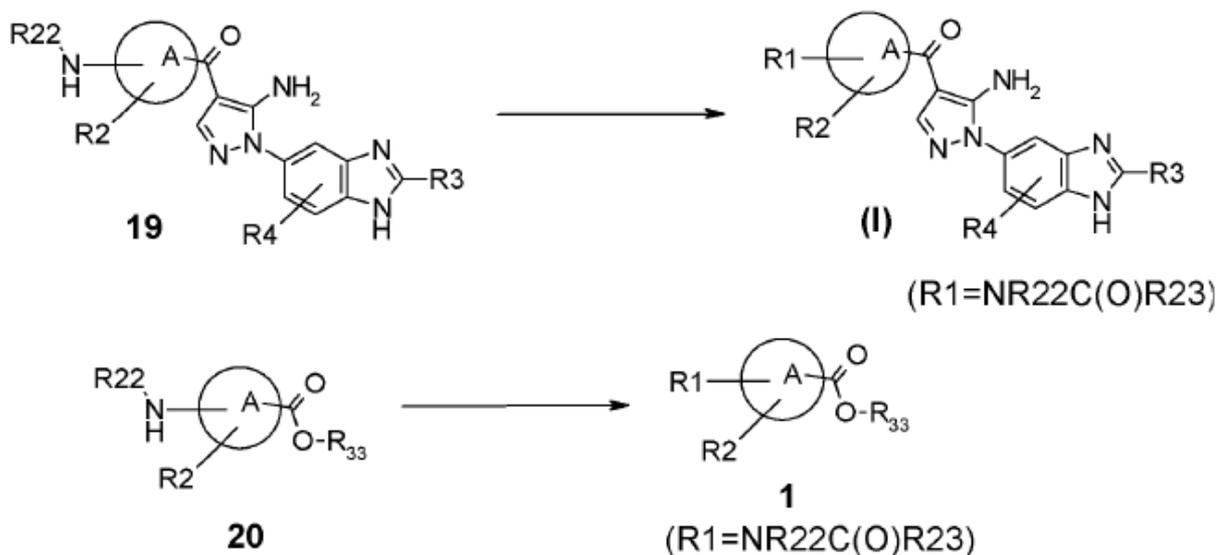


Método (q)

- 10 El compuesto de fórmula (I) en la cual R<sub>1</sub> es aciloxi (-OC(O)R<sub>21</sub>) se puede preparar a través de acilación entre el compuesto de fórmula (6) en la cual R<sub>1</sub> es un grupo hidroxilo y haluro de acilo o anhídrido carboxílico.

En general, la acilación del grupo hidroxilo se logra haciendo reaccionar un compuesto hidroxilo y haluro de acilo o ácido carboxílico anhídrido en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente (por ejemplo, diclorometano o piridina).

15

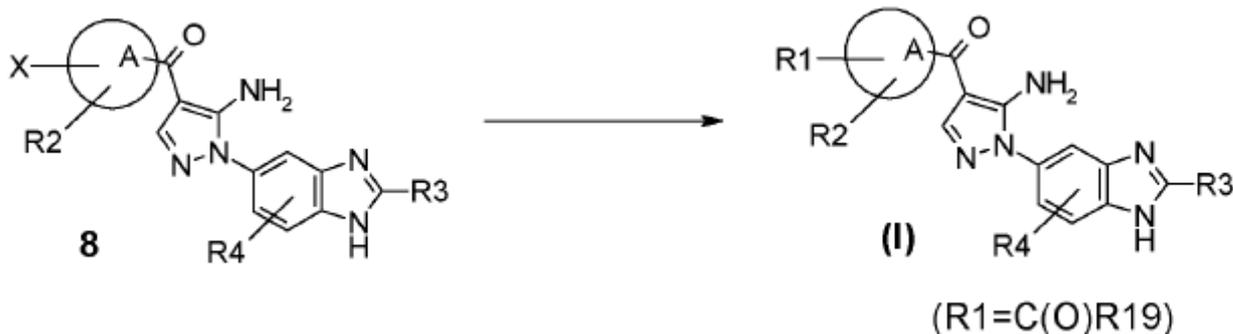


Método (r)

El compuesto de fórmula (I) que tiene carbamida (-NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar por medio de acilación del compuesto de fórmula (19) que tiene un grupo amino (-NHR<sub>22</sub>).

- 20 El éster de fórmula (1) que tiene carbamida (-NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar por medio de acilación del éster de fórmula (20) que tiene un grupo amino (-NHR<sub>22</sub>).

En general, la acilación de un grupo amino se logra haciendo reaccionar un compuesto de amina con haluro de acilo o anhídrido carboxílico en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente (por ejemplo, diclorometano o piridina). Alternativamente, la acilación se logra haciendo reaccionar un compuesto de amina con ácido carboxílico en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) y un agente de condensación (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano).

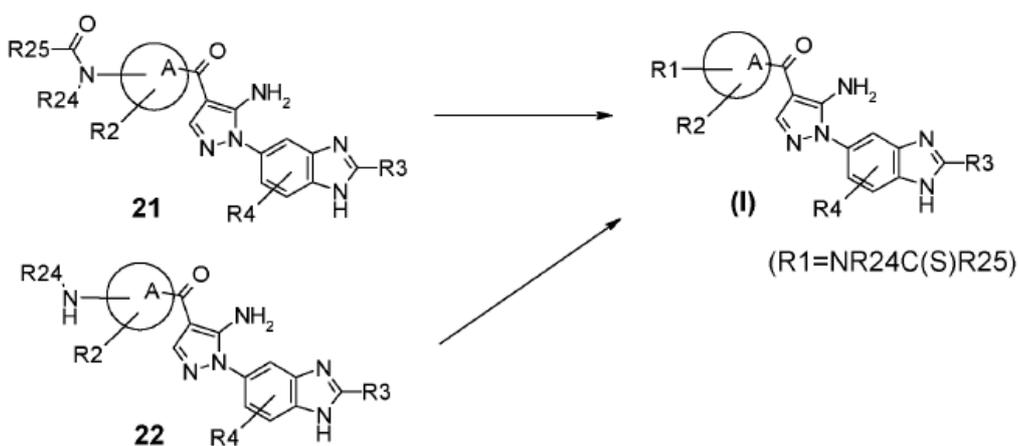


Método (s)

El compuesto de fórmula (I) que tiene aldehído (C(O)R<sub>19</sub>; R<sub>19</sub>=H) o cetona (C(O)R<sub>19</sub>; R<sub>19</sub> es distinto de H) como R<sub>1</sub> se puede preparar mediante una reacción para introducir de una fuente de carbonilo en el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno.

En general, en la síntesis de aldehído, la reacción para introducir una fuente de carbonilo se logra mediante el calentamiento de un compuesto de halógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio o tetrakis(trifenilfosfina) paladio), una base (por ejemplo, carbonato de sodio o trietilamina), y un agente de reducción (por ejemplo, trietilsilano) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida), en una atmósfera de monóxido de carbono bajo presión ambiente o elevada. Mientras tanto, en la síntesis de la cetona, la reacción para introducir una fuente de carbonilo, se logra utilizando aldehído, derivado de enol éter, derivado de hidrazona, o similares, en lugar de monóxido de carbono, como una fuente de carbonilo.

Alternativamente, la reacción se logra mediante intercambio de halógeno/metal de un compuesto de halógeno utilizando una base (por ejemplo, *tert*-butil litio), seguido por la reacción con una fuente de carbonilo (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilalquilamida, o éster del ácido carboxílico).



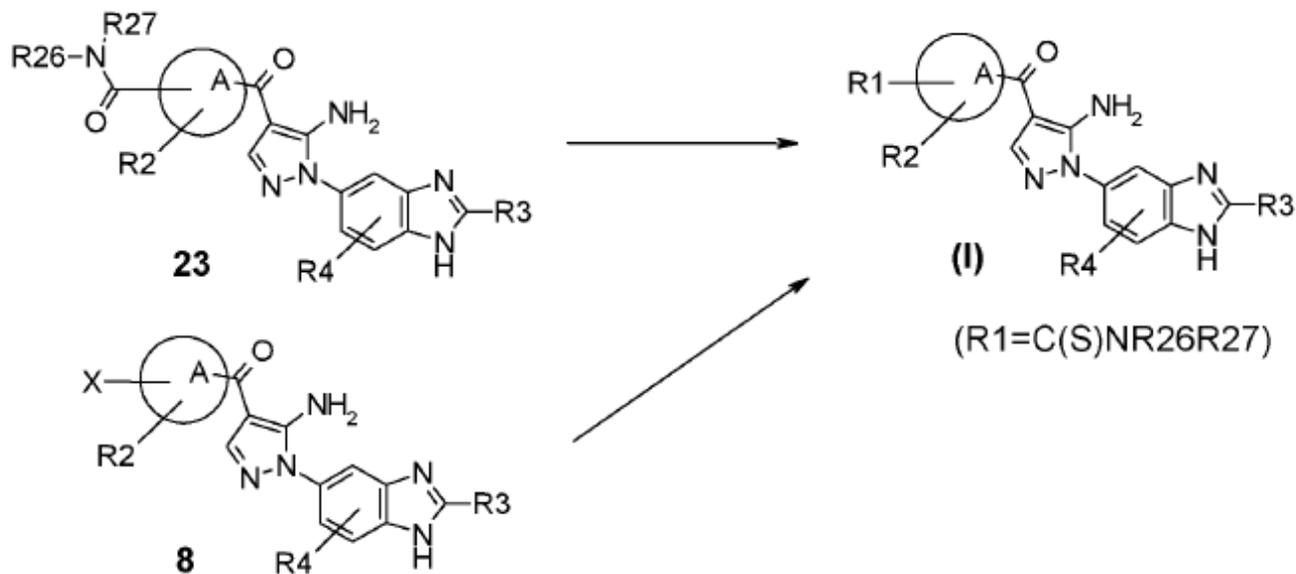
Método (t)

El compuesto de fórmula (I) que tiene tioamida (-NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (21) que tiene amida (-NR<sub>24</sub>C(O)R<sub>25</sub>) con un agente de sulfuración (por ejemplo, reactivo de Lawesson). Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante una reacción entre el compuesto de fórmula (22) que tiene un grupo amino (NHR<sub>24</sub>) y éster del ácido tiocarboxílico.

En general, la tiocarbonilación se logra haciendo reaccionar, con calentamiento, un compuesto de carbamida con un agente de sulfuración (por ejemplo, reactivo de Lawesson) en un solvente (por ejemplo, tolueno).

La reacción entre el compuesto de fórmula (22) que tiene un grupo amino ( $\text{NHR}_{24}$ ) y éster del ácido tiocarboxílico se logra haciendo reaccionar, con calentamiento, un compuesto de amina con éster del ácido tiocarboxílico en un solvente (por ejemplo, metanol).

5



Método (u)

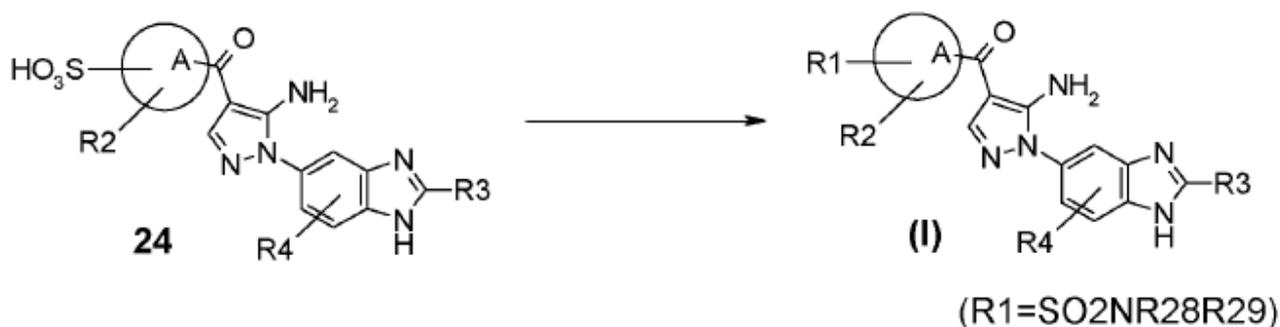
El compuesto de fórmula (I) que tiene tioamida ( $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ ) como  $\text{R}_1$  se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (23) que tiene amida ( $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ ) con un agente de sulfuración (por ejemplo, reactivo de Lawesson). Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante una reacción entre un derivado de tioisocianato y el compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno.

10

En general, la tiocarbonilación se logra haciendo reaccionar, con calentamiento, un compuesto de carbamida con un agente de sulfuración (por ejemplo, reactivo de Lawesson) en un solvente (por ejemplo, tolueno).

En general, la reacción con un derivado de tioisocianato se lleva a cabo por el tratamiento de un compuesto de halógeno con una base (por ejemplo, t-butil litio) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico) a una temperatura baja (por ejemplo,  $-80$  a  $0^\circ\text{C}$ ), y a continuación la reacción con un derivado de tioisocianato.

15

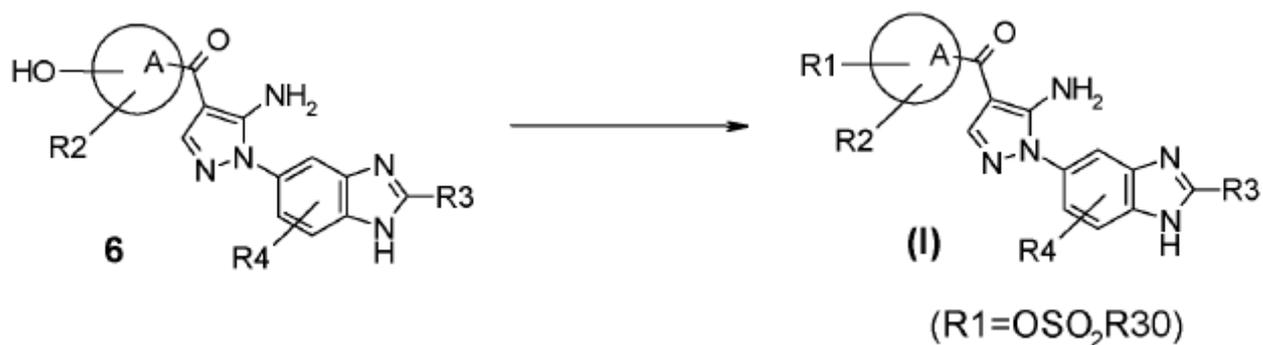


Método (v)

El compuesto de fórmula (I) que tiene sulfonamida ( $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ ) como  $\text{R}_1$  se puede preparar por conversión del compuesto de fórmula (24) que tiene ácido sulfónico en haluro de sulfonilo utilizando un agente de halogenación (por

20

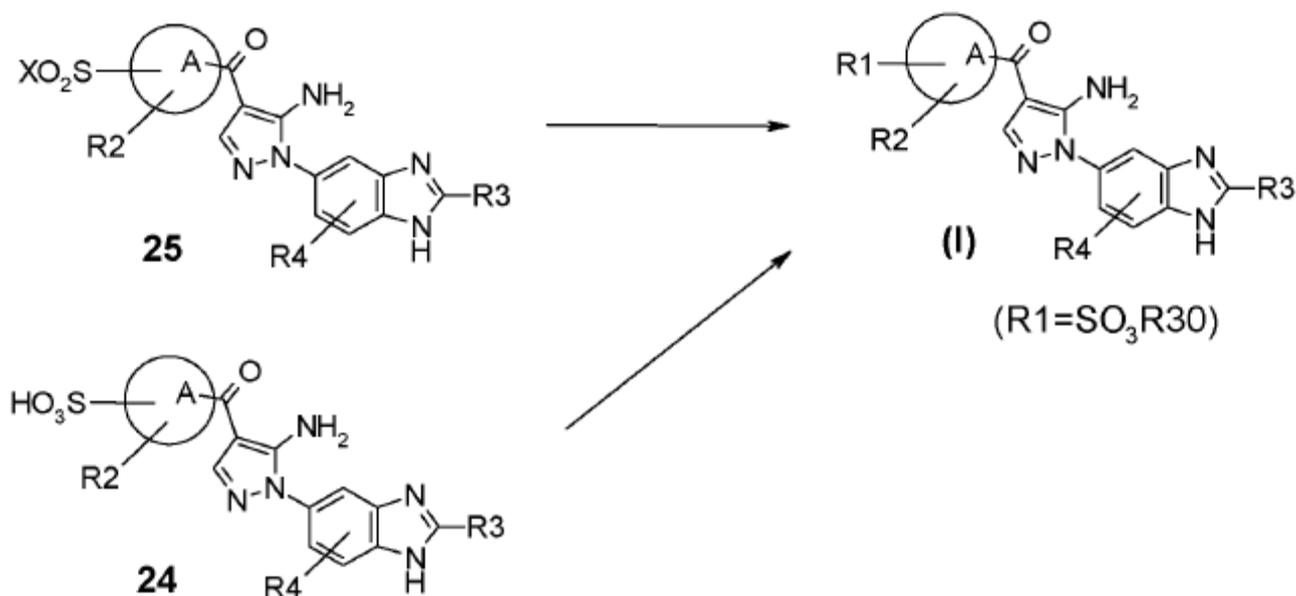
ejemplo, cloruro de tionilo u oxiclorigo de f3sforo), seguido por la reacci3n con amina (NHR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente (por ejemplo, diclorometano o piridina).



5 M3todo (w)

El compuesto de f3rmula (I) que tiene el 3ster del 3cido sulf3nico (-OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de f3rmula (6) que tiene un grupo hidroxilo con haluro de sulfonilo (R<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>X) o anh3drido de 3cido sulf3nico ((R<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>)O) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, o hidruro de sodio) en un solvente (por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida).

10

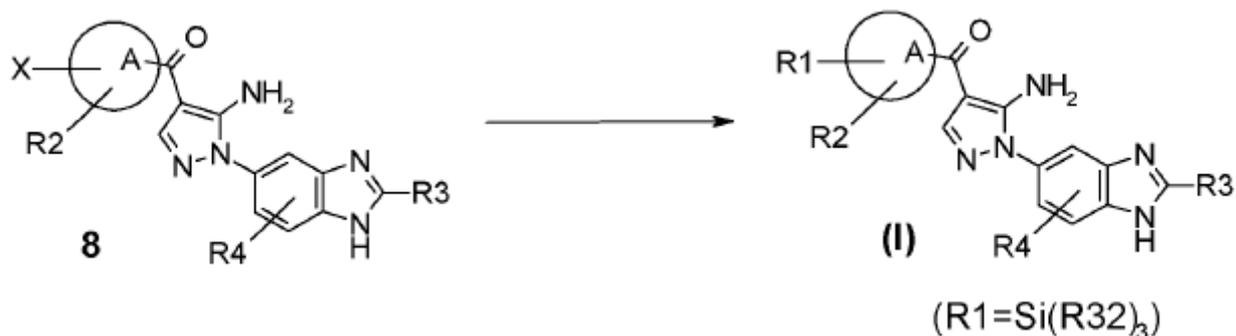


M3todo (x)

El compuesto de f3rmula (I) que tiene 3ster del 3cido sulf3nico (-SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de f3rmula (25) que tiene haluro de sulfonilo como R<sub>1</sub> con alcohol (R<sub>31</sub>OH) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o 4-dimetilaminopiridina) en un solvente (por ejemplo, diclorometano o 3ter diet3lico).

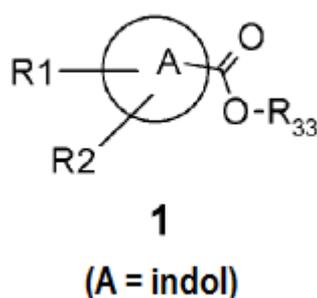
Alternativamente, el compuesto de f3rmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de f3rmula (24) que tiene 3cido sulf3nico como R<sub>1</sub> con alcohol (R<sub>31</sub>OH) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, o hidruro de sodio) o un catalizador (por ejemplo, cloruro de cobalto), en un solvente (por ejemplo, diclorometano o 3ter diet3lico). Alternativamente, el compuesto de f3rmula (I) se puede preparar haciendo

reaccionar el compuesto de fórmula (24) que tiene ácido sulfónico como R<sub>1</sub> con un compuesto de halógeno (R<sub>31</sub>X) en un solvente (por ejemplo, acetonitrilo).



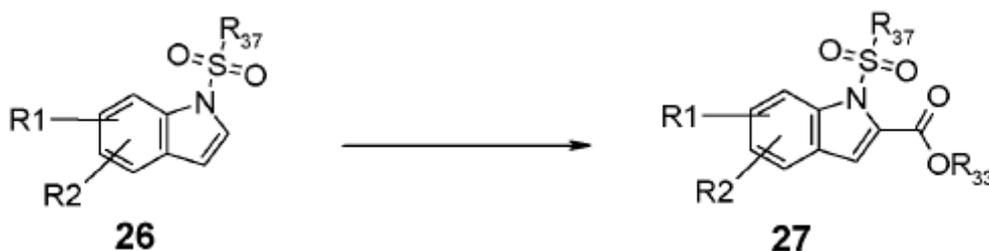
5 Método (y)

El compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo trialquilsililo (-Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>) como R<sub>1</sub> se puede preparar por medio de tratamiento del compuesto de fórmula (8) que tiene halógeno con una base (por ejemplo, n-butilo litio) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) a una temperatura baja (-80 a 0°C), seguido por el tratamiento con haluro de trialquilo (XSi(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>).



10

El éster de fórmula (1) que tiene indol como anillo A está disponible comercialmente, o se puede preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos (1) a (3) descritos a continuación.

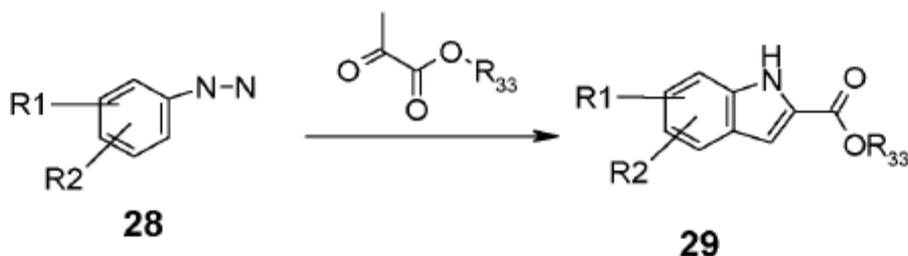


Método (1)

15 El indol de fórmula (27) que tiene un grupo alcocarbonilo (C(O)OR<sub>33</sub>) se puede preparar por medio de alcocarbonilación del compuesto indol de fórmula (26) que es protegido por un grupo alquilsulfonilo o aril sulfonilo.

En general, la alcocarbonilación se logra haciendo reaccionar una base (por ejemplo, litio diisopropilamida) con el compuesto indol de fórmula (26) que es protegido por un grupo alquilsulfonilo o aril sulfonilo, en un solvente (por

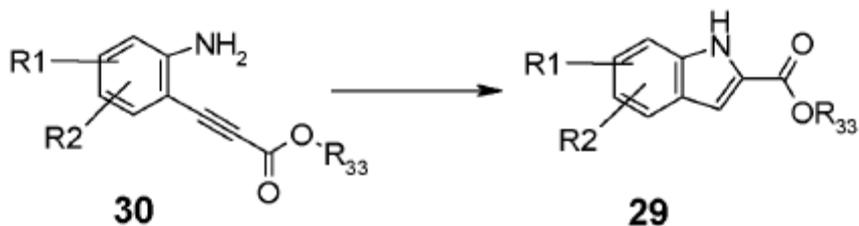
ejemplo, tetrahidrofurano), y a continuación haciendo reaccionar este con una fuente de carbonilo (por ejemplo, cloroformiato de etilo).



Método (2)

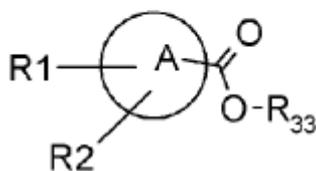
- 5 El indol de fórmula (29) que tiene un grupo alcoxycarbonilo (C(O)OR<sub>33</sub>) se puede preparar de la siguiente manera: el éster de piruvato se hace reaccionar con el derivado de hidrazina de fórmula (28) en un solvente (por ejemplo, metanol o etanol) bajo una condición ácida (por ejemplo, en ácido clorhídrico o ácido acético) para producir un derivado de hidrazona; y este derivado de hidrazona se hace reaccionar en un solvente (por ejemplo, etanol, diclorometano, o tolueno) bajo una condición ácida (por ejemplo, en ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico).

10



Método (3)

- 15 El indol de fórmula (29) que tiene un grupo alcoxycarbonilo (C(O)OR<sub>33</sub>) se puede preparar por calentamiento del derivado o-etinil anilina de fórmula (30) en presencia de un catalizador (por ejemplo, acetato de cobre) en un solvente (por ejemplo, dicloroetano) como se describe en Hiroya, K. et al. (J. Org. Chem., 69, 1126, (2004)) o Hiroya, K. et al. (Tetrahedron Letters, 43, 1277, (2002)).

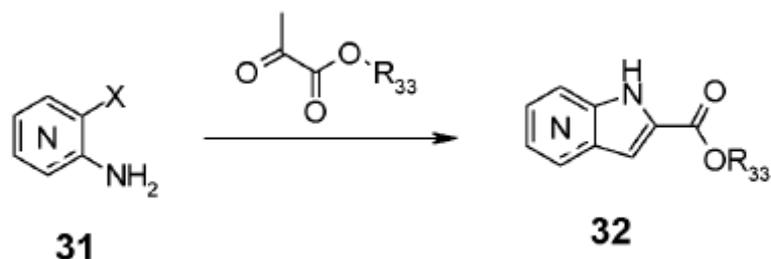


1

(A=azaindol)

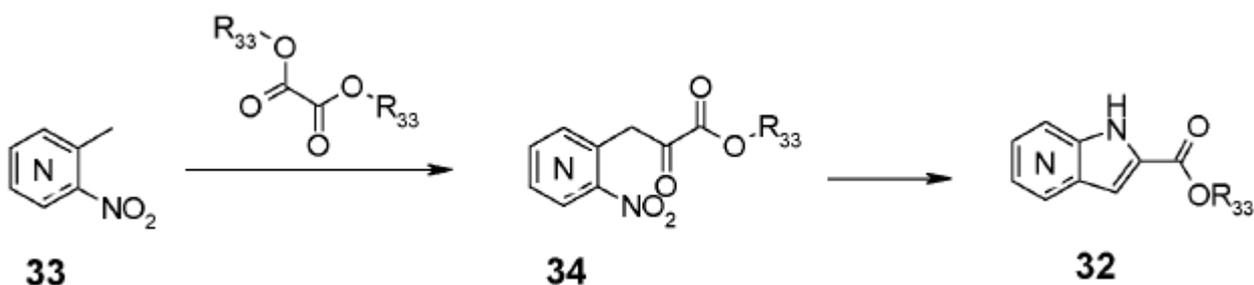
20

El éster de fórmula (1) que tiene azaindol como anillo A está disponible comercialmente, o se puede preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los métodos (4) a (7) descritos a continuación.



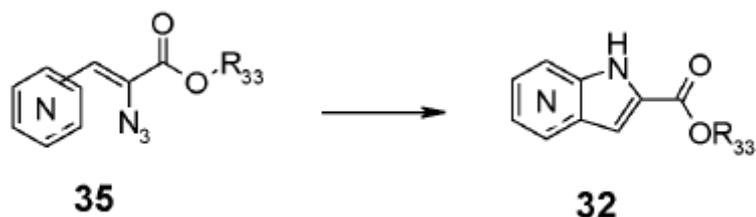
## Método (4)

- 5 El azaindol de fórmula de (32) que tiene un grupo alcoxycarbonilo ( $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ ) se puede preparar de la siguiente manera: el éster de piruvato se hace reaccionar con la aminohalopiridina de fórmula (31) en un solvente (por ejemplo, piridina) como se describe en Lachance, N. et al., *Síntesis*, 15, 2571, (2005); y la enamina resultante se calienta en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio) y una base (por ejemplo, dicitclohexilmetilamina).



## Método (5)

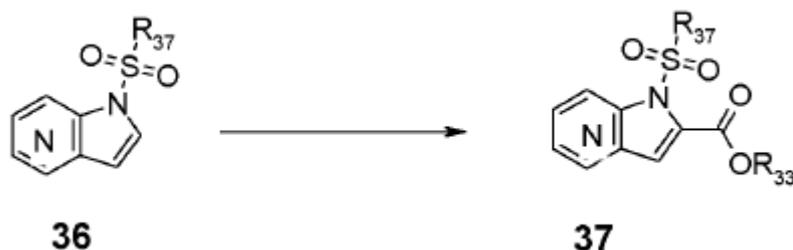
- 10 El azaindol de fórmula (32) que tiene un grupo alcoxycarbonilo ( $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ ) se puede preparar como se describe en Romanelli, M. N. et al., *Arkivoc*, 286, (2004) por síntesis del intermedio de fórmula (34) haciendo reaccionar éster del ácido oxálico con la metilnitropiridina de fórmula (33) en presencia de una base (etóxido de sodio o semejantes) en un solvente (por ejemplo, etanol); seguido por la reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno.



15

## Método (6)

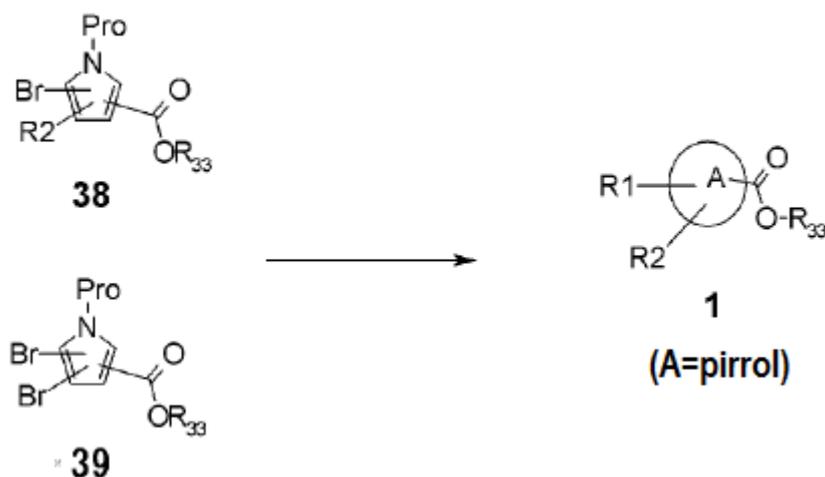
El azaindol de fórmula (32) que tiene un grupo alcoxycarbonilo ( $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ ) se puede preparar por medio de la descomposición térmica del éster del ácido 2-azido-3-piridina acrílico de fórmula (35) en un solvente (por ejemplo, mesitileno) mediante calentamiento como se describe en Roy, P. J. et al., *Síntesis*, 16, 2751, (2005).



Método (7)

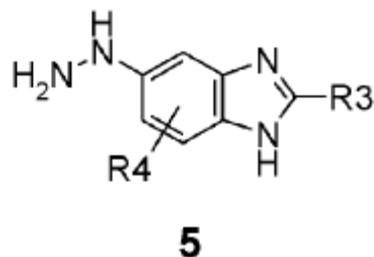
5 El azaindol de fórmula (37) que tiene un grupo alcoxycarbonilo (C(O)OR<sub>33</sub>) se puede preparar por medio de alcoxycarbonilación del compuesto azaindol de fórmula (36) que es protegido por un grupo alquilsulfonilo o grupo arilsulfonilo.

En general, la alcoxycarbonilación del azaindol en la posición 2 se logra de la siguiente manera: una base (por ejemplo, diisopropilamida de litio) se hace reaccionar con el compuesto azaindol de fórmula (36) que está protegido por un grupo alquilsulfonilo o grupo arilsulfonilo, en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano); y a continuación este se hace reaccionar con una fuente de carbonilo (por ejemplo, cloroforniato de etilo).



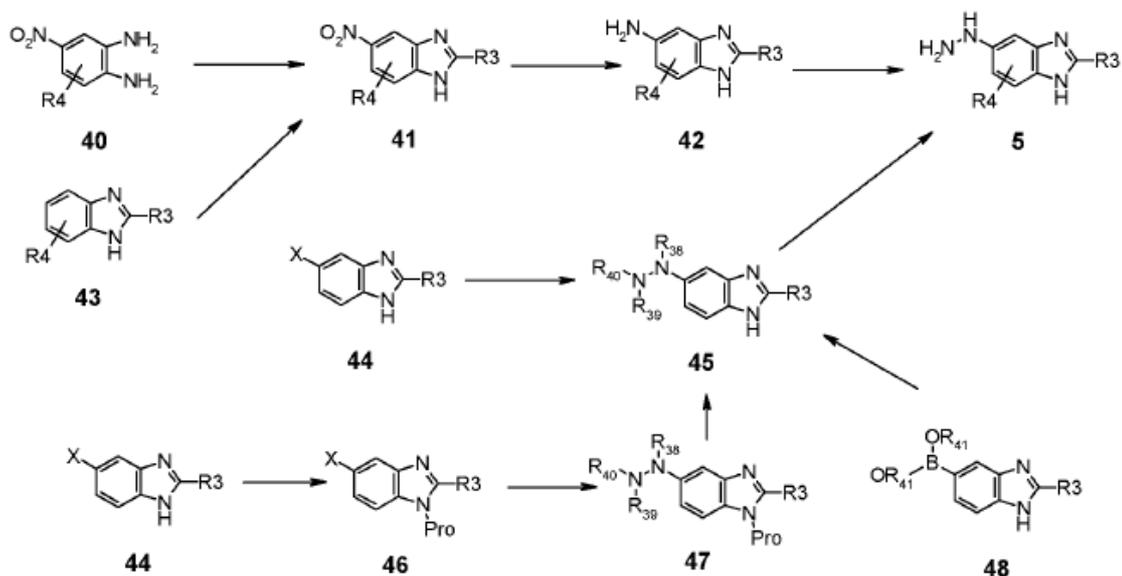
10

El éster de fórmula (1) en la cual A es un anillo pirrol, y ya sea uno o ambos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son grupo(s) arilo o heteroarilo, se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki entre el monobromopirrol de fórmula (38) o dibromopirrol de fórmula (39), y ácido arilborónico, ácido heteroaril borónico, éster del ácido arilborónico, o éster del ácido heteroaril borónico.



15

El bencimidazolil-5-hidrazina de fórmula (5) está disponible comercialmente, o se puede preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los métodos (8) a (11) descritos a continuación.



La bencimidazolil-5-hidrazina de fórmula (5) se puede preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica.

Método (8)

5 El 5-nitrobenzimidazol de fórmula (41) se prepara haciendo reaccionar la 4-nitro-1,2-fenilendiamina de fórmula (40) con ácido carboxílico ( $R_3\text{COOH}$ ), aldehído ( $R_3\text{CHO}$ ), triéster del ácido ortocarboxílico ( $R_3\text{C(OR)}_3$ ), o haluro de acilo ( $R_3\text{COX}$ ) bajo una condición ácida (por ejemplo, en ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), o en presencia de ácido de Lewis (por ejemplo, complejo trifluoruro de boro/éter dietílico o dicloro-oxo-zirconio (IV)), en un solvente (por ejemplo, metanol o xileno).

10 El derivado de anilina de fórmula (42) se prepara por reducción catalítica del compuesto preparado de fórmula (41) bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono o hidróxido de paladio) en un solvente (por ejemplo, metanol o etanol).

15 La 5-bezimidazolil-5-hidrazina de fórmula (5) se prepara por la posterior diazotización bajo una condición ácida (por ejemplo, en ácido clorhídrico) y la reducción utilizando cloruro de estaño (II) o semejantes (por ejemplo, cloruro de estaño (II)). Mientras tanto, el 5-nitrobenzimidazol de fórmula (41) también se puede preparar por nitración del benzimidazol de fórmula (43).

20 Los grupos funcionales se pueden modificar, por ejemplo, por métodos descritos en "Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry (Fifth ed., John Wiley & Sons, 2001)" o "Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc., 1989)". Los compuestos utilizados como un material para la producción pueden ser los disponibles comercialmente, o según sea necesario, pueden ser producidos por métodos convencionales.

(Método 9)

25 Alternativamente, el compuesto de fórmula (46) se preparó mediante la introducción de un grupo protector en la unidad estructural benzimidazol de la 5-halobenzimidazol de fórmula (44) en el sistema de reacción. El grupo protector utilizado es preferiblemente un grupo que se puede quitar fácilmente y de forma selectiva para la desprotección en las etapas posteriores. Los métodos de selección de grupos protectores y de desprotección se describen, por ejemplo, en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (third ed., John Wiley & Sons, 1999). Los métodos se utilizan apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción. Por ejemplo, un grupo dimetoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo p-metoxibencilo, grupo tetrahidropiraniilo, grupo formilo, grupo bencenosulfonilo o semejantes se pueden introducir como un grupo protector en condiciones ácidas o básicas.

30 Cuando se introduce un grupo protector, se utilizan preferiblemente los ácidos en un intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 1 equivalente.

35 Los ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico; ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos tales como ácido toluenosulfónico; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico y ácido benzoico; sales de ácidos fuertes tales como toluenosulfonato de piridinio; y sustancias que generan ácido clorhídrico en el sistema de reacción, tales como cloruro de trimetilsililo. Además de los ácidos de Brönsted anteriores, ácidos de Lewis tales

como haluros de metales, incluyendo cloruro de zinc, cloruro de magnesio, y cloruro de litio también se utilizan eficazmente en la reacción para introducir grupos protectores. Cuando se introduce un grupo protector, las bases se usan preferiblemente a un equivalente o más; o en algunos casos, en una cantidad en exceso tal como aproximadamente tres equivalentes. Las bases utilizadas preferiblemente incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; carbonatos de metales tales como carbonato de potasio y carbonato de cesio; y alcoholatos de metales tales como t-butóxido de potasio y t-butóxido de sodio.

A continuación, se adicionó una base para la reacción de intercambio de halógeno/metal para producir un intermedio en el que el grupo halógeno de fórmula (46) se sustituye con un metal. Alquil-litio o un haluro de alquil-magnesio se utiliza preferiblemente como la base. Las bases más preferidas incluyen haluros de alquilmagnesio inferior tales como cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, y cloruro de ciclohexilmagnesio. Los solventes que aseguren la estabilidad de los reactivos de metal en el sistema de reacción se utilizan preferiblemente en la reacción de intercambio halógeno/metal. Los solventes incluyen, por ejemplo, solventes de éter tales como éter dietílico, dimetoxietano y tetrahidrofurano. Se prefiere una temperatura de reacción que asegure la estabilidad de los reactivos de metal en el sistema de reacción. Teniendo en cuenta las reacciones conocidas de intercambio halógeno/metal descritas en documentos, la temperatura preferida varía de aproximadamente -80 °C a la temperatura ambiente, más preferiblemente desde aproximadamente -78 °C a 15 °C. Las bases utilizadas en este documento son las soluciones disponibles comercialmente, o preparadas utilizando haluros de alquilo y litio metálico o de magnesio metálico. Un intermedio resultante de la sustitución del grupo halógeno de fórmula (46) con un metal se trata con un derivado de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, *di-tert*-butil éster del ácido azodicarboxílico o dietil éster del ácido azodicarboxílico) para obtener el compuesto de fórmula (47). Entonces, el grupo protector bencimidazol se retira para la desprotección para proporcionar la hidrazina protegida de fórmula (45). La hidrazina protegida de fórmula (45) se puede purificar y aislar de la solución de reacción como una forma libre o una sal con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen no sólo los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, sino también los ácidos que son eficaces en la cristalización y purificación. Los ácidos incluyen, por ejemplo, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido toluenosulfónico, y ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, y ácido fumárico. Finalmente, el grupo protector hidrazina se retira para la desprotección para proporcionar la bencimidazolil hidrazina de fórmula (5). La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o básicas conocidas descritas en los documentos. Los ácidos utilizados en la desprotección incluyen no sólo ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, pero también ácidos fuertes que incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido toluenosulfónico. Según sea necesario, la solución de reacción se puede diluir con un solvente apropiado, y la desprotección se puede llevar a cabo. Los solventes preferiblemente utilizados en este documento incluyen solventes de amida tales como DMF, DMA, y NMP. La benzoimidazolil hidrazina de fórmula (5) de interés se puede producir mediante tratamiento en dicho solvente a una temperatura que varía desde aproximadamente temperatura enfriada con hielo hasta el punto de ebullición del solvente. Mientras tanto, las bases usadas adecuadamente en la desprotección incluyen hidróxidos de metales de alquilo tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metal de alquilo tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. La hidrazina benzoimidazolil de fórmula (5) de interés se puede producir mediante el tratamiento en presencia de dicha base en alcohol tal como metanol o etanol a una temperatura que oscila desde aproximadamente la temperatura enfriada con hielo hasta el punto de ebullición del solvente.

#### (Método 10)

Alternativamente, la unidad estructural de bencimidazol del 5-halobencimidazol de fórmula (44) se protege con un grupo protector descrito anteriormente en el sistema de reacción para proporcionar el compuesto de fórmula (46). A continuación, este se calienta en presencia de un derivado de hidrazina (por ejemplo, *di-tert*-butiloxicarbonil hidrazina), una base (por ejemplo, carbonato de cesio o carbonato de potasio), un catalizador de metal de transición (por ejemplo, acetato de paladio, yoduro de cobre, o bromuro de cobre), un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, N, N-dimetil glicina, o N, N'-dimetil etilendiamina), en un solvente (por ejemplo, N, N-dimetilacetamida). De este modo, se obtiene el compuesto de fórmula (47). A continuación, el grupo protector bencimidazol se retira para la desprotección para proporcionar la hidrazina protegida de fórmula (45). Finalmente, el grupo protector de hidrazina se retira para la desprotección por el método como se describió anteriormente para proporcionar la bencimidazolil hidrazina de fórmula (5).

#### Método (11)

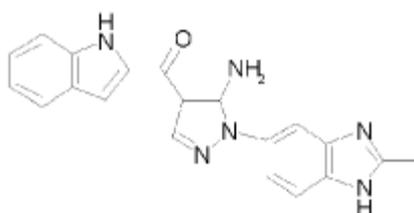
Alternativamente, el derivado de ácido borónico de fórmula (48) y un derivado de hidrazina (por ejemplo, *di-tert*-butiloxicarbonil hidrazina o *di-tert*-butil éster del ácido azodicarboxílico) se agita en presencia de una base (por ejemplo, tetrametil etilendiamina), un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre, fluoruro de cobre, o acetato de cobre) en un solvente (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, o 1,2-dimetoxietano) bajo una atmósfera de nitrógeno o en el aire, a una temperatura comprendida desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente. De este modo, se obtiene la hidrazina protegida de fórmula (45). Finalmente, el

grupo protector hidrazina se retira para la desprotección por el método como se describió anteriormente para proporcionar la bencimidazolil hidrazina de fórmula (5).

### Ejemplos

- 5 La presente invención se describe más específicamente a continuación con referencia a los Ejemplos y ejemplos de prueba, pero no se debe interpretar como limitada a los mismos. Todos los materiales iniciales y reactivos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales o se sintetizaron por métodos conocidos. Por lo general, Los espectros  $^1\text{H-RMN}$  se obtuvieron mediante la medición, con o sin  $\text{Me}_4\text{Si}$  como una referencia interna, utilizando EX270 (JEOL), Mercury300 (Varian), ECP-400 (JEOL), o 400-MR (Varian) (s = singlete; d = doblete; t = triplete; brs = singlete amplio; m = múltiple). Las mediciones de espectrometría de masas se llevaron a cabo utilizando el
- 10 espectrómetro de masas LCQ Clásica (Thermo Electron), ZQ2000 (Waters), o ZMD4000 (Waters). Se generaron microondas utilizando Initiator™ (Biotage).

**[Ejemplo 1: Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona]**

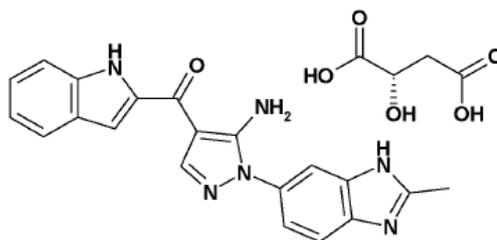


- 15 Una solución acuosa (1.67 ml) de hidróxido de sodio 4 M se adicionó a una solución en etanol (17 ml) de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il) metanona (87 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il) metanona (40 mg, 63%).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 12.47 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66-7.55 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.31-7.23 (2H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.01 (2H, brs), 2.53 (3H, s) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 357 [(M+H)+]

### [Ejemplo 1A]

Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona L-malato



- 25 Cantidades predeterminadas de ácido L-málico (68 g, 0.507 mol) y [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona hidrato (190 g, 0.507 mol) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (0.418 l, 2.2 v/peso) y acetona (0.418 l, 2.2 v/peso). A continuación, la solución resultante se filtró utilizando un Kiriya rohto (filtro de papel No. 4), y se colocó en un matraz de separación de 10-L con una chaqueta. La solución de reacción se calentó a 50°C para disolución.
- 30 Una cantidad predeterminada del ácido L-málico (544.4 g, 4.06 mol) se disolvió en acetona (1.25 l, 6.6 v/peso) y ácido acético (0.418 l, 2.2 v/peso). A continuación, la solución resultante se filtró utilizando un Kiriya rohto (filtro de papel No. 4), y se colocó en un matraz de separación de 10-L con una chaqueta mientras se mantenía la temperatura interior a 45°C o más. El cristal de siembra (0.95 g, 0.5%) se suspendió en acetona (7.5 ml), y a continuación este se colocó en un matraz de separación de 10-L con una chaqueta.

Después de siete horas, la suspensión se enfrió a 25°C. Los cristales se recolectaron por filtración utilizando un Kiriyaama rohto, y se lavó dos veces con acetona (0.85 l, 5 v/peso). El polvo húmedo resultante se colocó en un matraz de separación de 10-L con una chaqueta.

5 Se adicionó acetona (2.85 l, 15 v/peso) en el matraz, y la suspensión se agitó por tres horas a 50°C. Los cristales resultantes se recolectaron por filtración utilizando un Kiriyaama rohto, y se lavaron dos veces con acetona (0.85 l, 5 v/peso).

El polvo húmedo resultante se secó, durante tres horas bajo presión reducida a una temperatura externa de 40°C para proveer

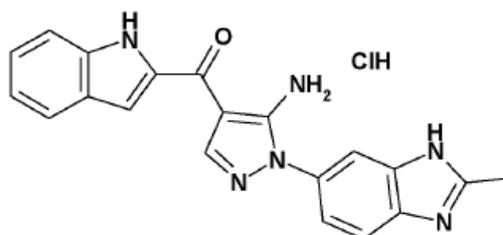
[5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona L-malato (556.9 g, 73%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 11.69 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25-7.00 (10H, m), 4.25-4.22 (1H, m), 3.33 (2H, brs), 2.69-2.32 (9H, m)

FAB modo positivo m/z 157.1, 232.1, 289.2, 357.2 [(M+H)+]

### [Ejemplo 1B]

Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona clorhidrato



15

La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (194 mg) se disolvió en dimetilformamida (1.94 ml). Una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (300 ml) se disolvió en cinco porciones y se adicionó gota a gota por separado a esta a 25°C. El 2-Propanol (4 ml) se disolvió en tres porciones y se adicionó por separado a la solución de reacción a intervalos de cinco minutos. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se lavó con 2-propanol (1 ml). A continuación, el polvo se secó bajo presión reducida a 40°C. Esto produjo un polvo opalescente (188 mg, 88%).

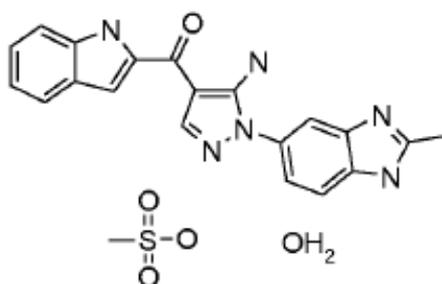
20

11.72 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (3H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.82 (3H, s).

25 ESI (LC-MS modo positivo) m/z 357 [(M+H)+]

### [Ejemplo 1C]

Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona 1-metanosulfonato monohidrato



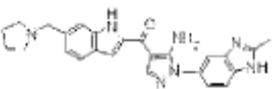
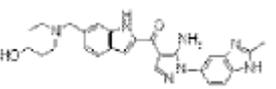
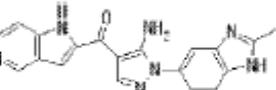
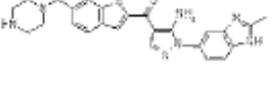
Una solución acuosa (64.9 ml) de ácido metanosulfónico 2 M se adicionó a una solución en dimetilformamida (420 ml) de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (42 g). Esta se agitó a temperatura ambiente, durante 20 minutos. A continuación, se adicionó metil-t-butil éter (105 ml) a la solución de reacción. Se adicionaron a esta 3.0 mg de un cristal de siembra, y esta se agitó a temperatura ambiente. Después de la confirmación de la precipitación del cristal, se disolvió metil-t-butil éter (105 ml) en cuatro porciones y se adicionó por separado a la solución de reacción a intervalos de 15 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1.5 horas. Los cristales resultantes se recolectaron por filtración utilizando un Kiriyaama rohto. El sólido recolectado por filtración se lavó tres veces con metil-t-butil éter (210 ml), y se secó para proveer [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona 1- metanosulfonato monohidrato (42.68 g, 84%).

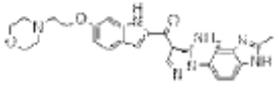
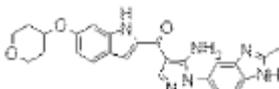
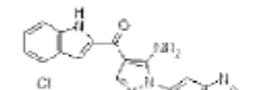
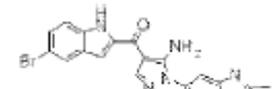
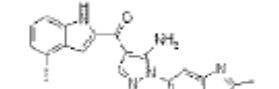
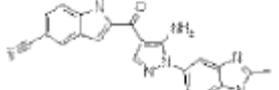
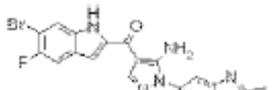
$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 11.70 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.74-7.68 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.29-7.18 (3H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.37 (3H, s)

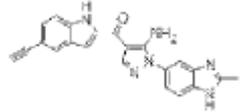
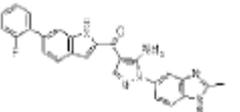
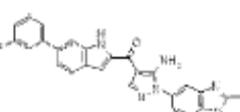
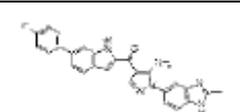
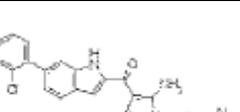
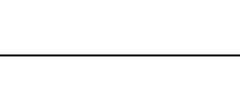
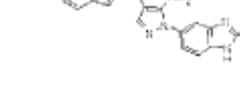
ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  357 [(M+H)+]

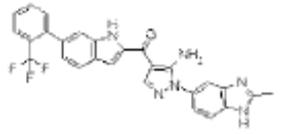
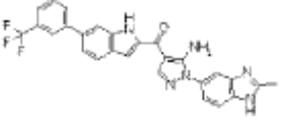
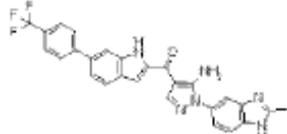
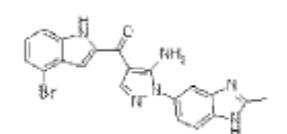
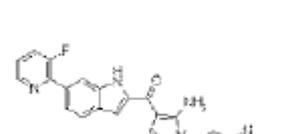
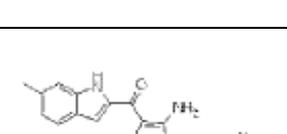
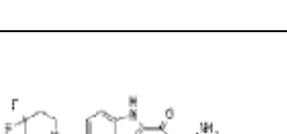
Los compuestos de los Ejemplos 2 a 35 enumerados en la Tabla 1, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 1.

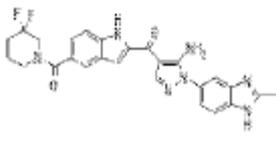
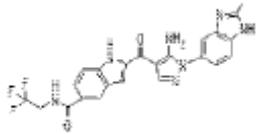
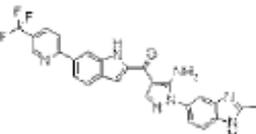
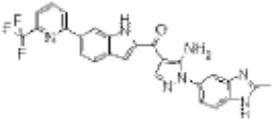
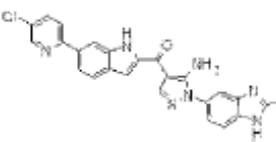
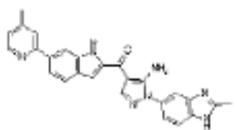
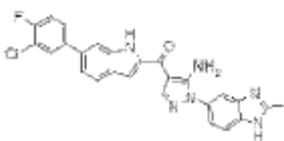
Tabla 1

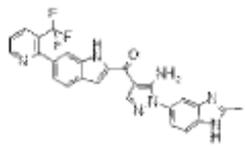
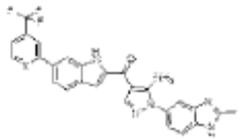
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	$m/z$	$^1\text{H-RMN}$
2		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	440	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12.46 (1.0H, d, $J = 3.9$ Hz), 11.62 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, d, $J=4.9$ Hz), 7.61 (3.0H, m), 7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.10-6.90 (3.0H, m), 3.66 (2.0H, s), 2.54 (3H, s), 2.48-2.42 (2.0H, m), 1.71 (4.0H, m).
3		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil) -1H-indol-2-il]-metanona	470	$^1\text{H-RMN}$ (CD3OD) $\delta$ : 8.27 (1.0H, s), 7.70-7.60 (3.0H, m), 7.44 (1.0H, s), 7.40-7.30 (2.0H, m), 7.11 (1.0H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 3.64 (3.0H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.30-2.20 (2.0H, m), 1.90-1.80 (2.0H, m), 1.65-1.50 (2.0H, m).
4		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] (1Hpirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-metanona	358	$^1\text{H-RMN}$ (CD3OD) $\delta$ : 9.02-8.98 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.59-7.56 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 2.62 (3H, s).
5		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] (6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	455	$^1\text{H-RMN}$ (CD3OD) $\delta$ : 8.27 (1.0H, s), 7.74-7.68 (3.0H, m), 7.48-7.20 (2.0H, m), 7.36 (1.0H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.13 (1.0H, m), 3.74 (2.0H, m), 3.25-3.20 (4.0H, m), 2.77-2.70 (4.0H, m), 2.66 (3.0H, s),

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
6		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	486	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1.0H, br s), 11.50 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.60-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.32-7.28 (1.0H, m), 6.93 (3.0H, br s), 6.75 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.11 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 3.60 (4.0H, t, J = 4.6 Hz), 3.34-3.28 (4.0H, m), 2.73 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 2.53 (3.0H, s).
7		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	457	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d6) δ: 12.46 (1.0H, br s), 11.44 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.61-7.57 (3.0H, m), 7.39 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 6.98-6.95 (3.0H, m), 6.79 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 4.59-4.53 (1.0H, m), 3.90-3.85 (2.0H, m), 3.53-3.43 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.02-1.99 (2.0H, m), 1.68-1.59 (2.0H, m).
8		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(4-cloro-1H-indol-2-il)-metanona	391, 393	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 12.10 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 7.58 (1H, J = 4.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.31 (3H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.16 (1H, s), 2.54 (3H, s).
9		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona	435, 437	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.93 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).
10		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(4-yodo-1H-indol-2-il)-metanona	483	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.23 (1.0H, s), 8.22 (1.0H, s), 7.64-7.67 (2.0H, m), 7.54-7.48 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.10-6.95 (3.0H, m), 3.16 (2H, s), 2.53 (3H, s)
11		2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo	382	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1.0H, s), 12.26 (1.0H, s), 8.30-8.23 (2.0H, m), 7.60 (5.0H, m), 7.28 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (2.0H, m), 2.52 (3.0H, s).
12		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	453,455	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.16 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.73 (1.0H, m), 7.63-7.60 (3H, m), 7.44 (1.0H, s), 7.27 (1.0H, m), 7.05 (2.0H, br s), 2.53 (3H, s).

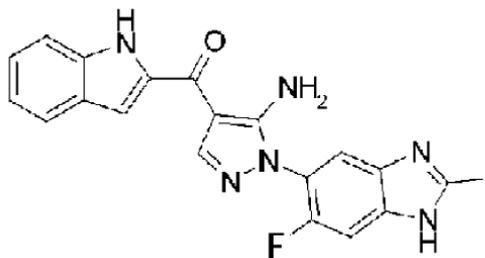
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
13		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona	381	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1.0H, s), 11.91 (1.0H, s), 8.29 (1.1H, s), 7.85 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, m), 7.48 (2.0H, m), 7.34-7.28 (2.0H, m), 7.01-6.90 (2H, m), 3.99 (1.0H, s), 2.54 (3.0H, s).
14		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(2-fluorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	451	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.35 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63-7.68 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.42-7.26 (3H, m), 7.05 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
15		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	451	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, br s), 7.65-7.42 (25H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.02 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
16		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(4-fluorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	451	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.50 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.81-7.65 (5H, m), 7.50 (1H, br s), 7.43-7.27 (5H, m), 7.03 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
17		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(2-clorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	467, 469	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.59-7.57 (3H, m), 7.53-7.50 (2H, brs), 7.49-7.39 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 14.5 Hz), 2.54 (3H, s).
18		[5-amino-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(3-clorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	467, 469	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (3H, m), 7.68-7.66 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 8.6, 4.1, 1.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 14.0 Hz), 2.54 (3H, s).
19		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(4-clorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	467, 469	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 11.85 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.75-7.71 (2H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.7, 1.5 Hz), 7.05 (2H, br s), 2.54 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	1H-RMN
20		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	501	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.32 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.68-7.52 (5H, m), 7.42 (1H, dt, J = 13.3, 5.4 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 2.65 (3H, s).
21		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	501	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.29 (11H, s), 7.94 (2H, br s), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 7.76-7.75 (1H, m), 7.67 (1H, brs), 7.65-7.62 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.40-7.39 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.61 (3H, s),
22		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	501	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.31 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.81-7.80 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69-7.65 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 0.8 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 2.62 (3H, s).
23		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona	435,437	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 13.0-11.5 (1H, s), 11.2-10.5 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.60 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.17 (2H, s), 2.53 (3H, s).
24		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	452	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.49 (1H, s), 11.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.57 (1H, td, J = 3.0, 1.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.87-7.81 (2H, m), 7.73 (1H, dt, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.64-7.62 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.49-7.45 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
25		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona	371	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.44 (1.0H, d, J = 3.7 Hz), 11.63 (1.0H, d, J = 1.6 Hz), 8.28 (1.0H, d, J = 4.7 Hz), 7.67-7.62 (1.0H, m), 7.59-7.54 (2.0H, m), 7.39 (1.1H, s), 7.32-7.24 (2.0H, m), 7.03-6.84 (3.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.41 (3.0H, s).
26		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	504	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.42 (1.0H, s), 11.88 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.80 (1.0H, d, J = 1.2 Hz), 7.65-7.45 (4.0H, m), 7.32 (1.0H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.26 (1.0H, m), 7.05-6.90 (2.0H, m), 3.70-3.55 (4.0H, m), 2.51 (3H, s), 2.10-1.95 (4.0H, m).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
27		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(3,3-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	504	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.42 (1.0H, s), 11.90 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, s), 7.74 (1.0H, d, J = 0.8 Hz), 7.65-7.45 (4.0H, m), 7.30-7.23 (2.0H, m), 6.99 (2.0H, m), 3.84 (2.0H, m), 3.51 (2.0H, m), 2.51 (3.0H, s), 2.20-2.00 (2.0, m), 1.74-1.60 (2.0H, s).
28		(2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico	482	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.96 (1.0H, s), 8.98 (1.0H, d, J = 6.5 Hz), 8.31 (2.0H, m), 7.79 (1.0H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.70-7.50 (4.0H, m), 7.28 (1.0H, m), 7.05-6.90 (2.0H, m), 4.15-4.00 (2.0H, m), 2.52 (3.0H, s).
29		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	502	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1H, s), 12.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.35 (2H, s), 8.28 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64-7.62 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.07 (2H, s), 2.54 (3H, s).
30		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	502	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34-8.31 (3H, m), 8.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.88-7.84 (3H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.31-7.30 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 22.0 Hz), 2.64 (3H, s).
31		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il] -[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	468, 470	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.95 (1H, s), 8.72 (1H, dd, J = 2.2, 1.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.04-7.99 (2H, m), 8.82-7.80 (2H, m), 7.63 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.54 (3H, s).
32		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(4-metilpiridin-1-il)-1H-indol-2-il] metanona	448	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.46 (1H, dd, J = 5.2, 0.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J=8.0,1.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.4, 0.1 Hz), 7.77-7.76 (1H, m), 7.69-7.67 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.22-7.13 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.48 (3H, s).
33		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	484, 486	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.85 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.87 (1 H, dd, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.74-7.66 (2H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.57-7.49 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
34		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	502	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.96 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.35-8.34 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 6.5, 1.9 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
35		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il] metanona	502	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.92 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.35-8.31 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.60 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.54 (3H, s).

**[Ejemplo 36:** Síntesis de la [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona]



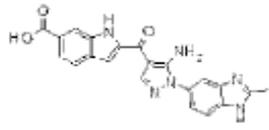
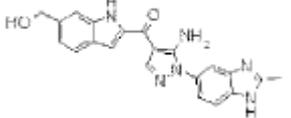
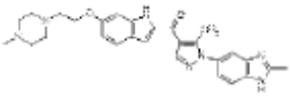
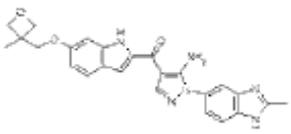
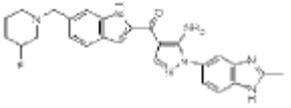
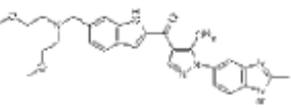
5 La [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il) metanona (114 mg, 0.22 mmol) se disolvió en isopropanol (2.2 ml), y se le adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2.2 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, durante dos horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionaron agua y una solución acuosa saturada de dihidrógenofosfato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (sílica gel amino; diclorometano/metanol = 100/5) para dar la [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il) metanona como un sólido de color amarillo (75 mg, 89.8%).

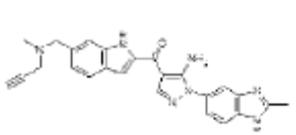
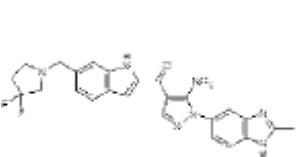
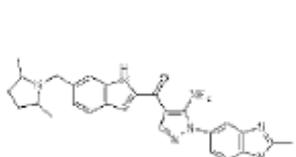
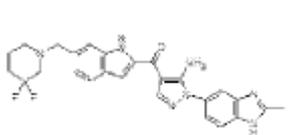
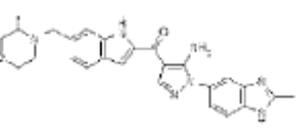
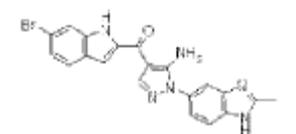
15 <sup>1</sup>H-NNM (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.60 (1.0H, brs), 11.70 (1.0H, brs), 8.31 (1.0H, s), 7.69 (1.0H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1.0H, d, J = 6.8 Hz), 7.55 (1.0H, d, J = 10.7 Hz), 7.50-7.45 (2.0H, m), 7.25 (1.0H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.08 (1.0H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.02 (2.0H, brs), 2.53 (3.0H, s) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 375 [(M+H)+]

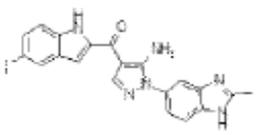
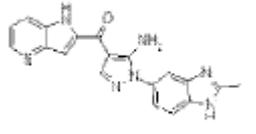
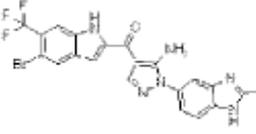
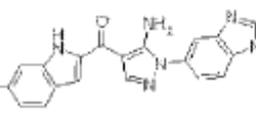
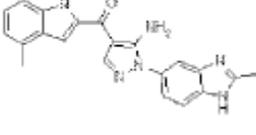
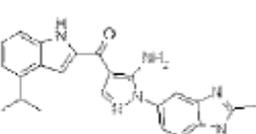
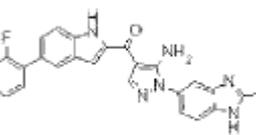
Los compuestos de los Ejemplos 37 a 63 enumerados en la Tabla 2, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 36.

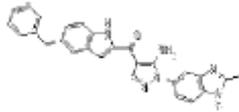
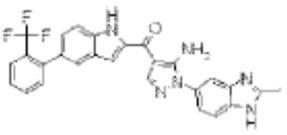
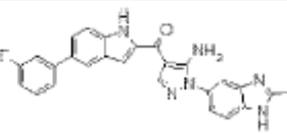
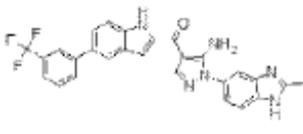
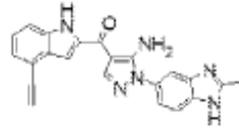
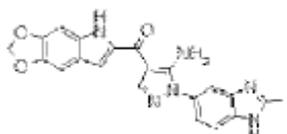
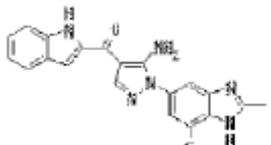
20

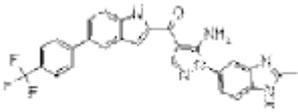
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
37		ácido 2-[8-amino-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonol]-1H-indol-6-carboxílico	401	1H-RMN (DMSO-D6) δ:12.74 (1H, br s),12.06 (1H, s), 8.36 (1H s), 8.16 (1H, s), 7.78-7.76(3H, m), 7.66 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.2, 0.8 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.17 (2H, br s). 2.67 (3H, s).
38		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-hidroxi-metil-1H-indol-2-il)-metanona	387	1H-RMN(CD3OD) δ: 8.32 (1H, s), 7.89(1H,d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J =8.8 Hz). 7.70-7.69 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.11(1H, dd, J=8.2, 1.1Hz), 4.72 (2H, s), 2.83 (3H, s),
39		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona	499	1H-RMN(DMSO-D6) δ: 12.51(1.0H, brs), (1.0H, brs), 8.27 (10H, s), 7.61-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.29 (10H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.94-6.93 (3.0H, m), 6.74 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz). 4.03 (2.0H, t, J = 5.8 Hz), 3.32-3.30 (4.0H, m), 2.72 (2.0H, t, J = 5.8 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.34-2.32 (4.0H, br m), 2.15 (3.0H. s).
40		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	457	1H-RMN(DMSO-D6) δ:12.54(1.0H, br s), 11.55(10H, br s), 8.28 (1.0H, s), 7.61-7.57 (3.0H. m), 7.41 (1.0H, br s), 7.28 (1.0H, dd, J = 8.3. 2.0 Hz), 6.97-6.95 (3.0H, m), 6.79 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.55 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 4.33. (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 4.08 (2.0H, s), 2.53 (3.0H, s), 1.40 (3.0H, s).
41		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1.0H, br s), 11.65 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.62 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.40 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3,1.0 Hz), 7.04-7.02 (3.0H, m), 4.69-4.57 (1.0H, m), 3.59 (2.0H, s), 2.74-2.67 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.51-2.49 (1.0H, m), 2.46-2.33 (1.0H, m), 2.28-2.23 (1.0H, m), (2.0H, m), 1.55-1.43 (2.0H, m).
42		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[[bis(2-metoxietil)-amino]-metil]-1H-indol-2-il]-metanona	502	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1.0H, br s). 11.62 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.62-7.60 (3.0H, m), 7.410 (1.0H, br s), 7.41 (1.0H, brs), 7.29 (1.0H, d, J= 8.3 Hz), 7.05 (1.0H, d, J =7.8 Hz), 6.99 (1.0H, br s), 6.97 (1.0H, br s), 3.73 (2.0H, s), 3.42 (4.0H, t, J = 6.1 Hz), 3.22 (3.0H, s), 3.22 (3.0H, s), 2.66 (4.0H, t, J = 6.1 Hz), 2.53 (3.0H, s).

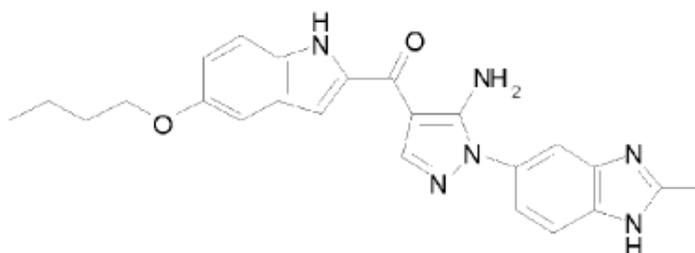
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
43		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[(metil-prop-2-inilamino)-metil]-1H-indol-2-il]-metanona	438	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.71-7.65 (3.0K m), 7.47 (1.0H, s), 7.40-7.36 (2.0H, m), 7.13 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 3.73 (2.0H, s), 3.32-3.30 (2.0H, m), 2.73 (1.0H, t, J = 2.4 Hz), 2.62 (3.0H, s), 2.38 (3.0H, s),
44		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-1-metanona	476	<sup>1</sup> H-RMN(DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.47 (10H, br s), 11.67(1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.63 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.42 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.06-6.99 (3.0H, m), 3.71 (2.0H, s), 2.87 (2.0H, t, J = 13-4 Hz), 2.71 (2.0H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (3.0H, s), 2.33-2.20 (2.0H, m).
45		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-1-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	468	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.56 (1.0H, br s), 8.29 (1.0H, s), 7.67-7.59 (3.0H, m), 7.46-7.41 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-6.97 (3.0H, m), 3.93-3.51 (2.0H, m), 3.02-2.94 (1.0H, m), 2.63-2.57 (3.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.00-1.93 (1.0H, m), 1.84-1.76 (1.0H, m), 1.36-1.28 (2.0H, m), 0.97 (3.0H, d, J = 6.1 Hz), 0.96 (3.0H, d, J = 6.1 Hz).
46		[5-amino-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	490	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ:12.47 (10H, br s), 17.67 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.66-7.62 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, br s), 7.41 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.05-7.00 (3.0H, m), 3.66 (2.0H, s), 2.64 (2.0H, t, J =12.2 Hz), 2.55 (3.0H, s), 2.44-2.42 (2.0H, m), 1.93-1.83 (2.0H, m), 1.69-1.63 (2.0H, m).
47		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	470	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.62 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.58 (3.0H, m), 7.42 (1.0H, br s), 7.42 (1.0H, br s), 7.29 (1.0H, d, J 8.8 Hz), 7.07-6.98 (3.0H, m), 4.12-4.09 (1.0H, br m), 3.66-3.60 (2.0H, m), 3.46-3.40 (1.0H, m), 3.20-3.14 (3.0H, m), 2.63 (3.0H, s), 2.44-2.40 (1.0H, m), 2.14-2.07 (1.0H, m), 1.05-1.04 (3.0H, br m).
48		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-bromo-1H-indol-2-il]-metanona	435, 437	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ:12.48 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.58-7.56 (1H, m), 7.50 (1H, br s), 7.30-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.05 (2H, d, J =14.2 Hz), 2.53 (3H, s)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
49		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-yodo-1H-indol-2-il)-metanona	483	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1.0H, s), 11.87 (1.0H, s), 8.26 (1.1H, d, J = 4.7 Hz), 8.06 (1.0H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1.0H, t, J = 4.1 Hz), 7.50 (1.0H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.39 (1.0H, s), 7.33 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1.0H, m), 7.01 (2.0H, m), 2.63 (3.0H, d, J 1.0 Hz).
50		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)-metanona	358	1H-RMN (CD3OD) δ: 9.02-8.98 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.59-7.56 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 2.62 (3H, s).
51		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona	503, 505	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1.0H, br s), 12.33 (1.0H, brs), 8.30 (1.0H, s), 8.17 (1.0H, s), 7.94 (1.0H, s), 7.62-7.52 (3.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.12 (2.0H, br s), 2.53 (3.0H, s).
52		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-yodo-1H-indol-2-il)-metanona	483	1H-MMR (DMSO-D6) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.77 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.86 (1.0H, s), 7.58 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, s), 7.36 (1.0H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.29 (1.0H, m), 7.06-6.90 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s).
53		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-metil-1H-indol-2-il)-metanona	371	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.66 (1.0H, br), 8.40 (1.0H, s), 7.62-7.60 (2.0H, m), 7.46 (1.0H, s), 7.30-7.28 (2.0H, m), 7.14 (1.0H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.99 (2.0H, br s), 6.86 (1.0H, d, J = 7.3 Hz), 2.57 (3.0H, s), 2.53 (3.0H, s).
54		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona	399	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.69 (1.0H, br s), 8.23 (1.0H, s), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.25 (1.0H, br s), 7.15 (1.0H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.04-7.97 (3.0H, m), 6.55 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 4.79-4.73 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 1.39 (6.0H, d, J = 5.9 Hz).
55		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona	451	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, br s), 11.82 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.85 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.68-7.62 (4H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.31-7.28 (3H, m), 7.04 (1H, br s), 6.99 (1H, br s), 2.52 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
56		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bencil-1H-indol-2-il)-metanona	447	<sup>1</sup> H-MMR (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, br s), 11.6.2 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 7.69-7.53 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.42.- 7.36 (2H, m), 7.32-7.23 (5H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06-6.93 (2H, m), 4.02 (2H, s), 2.53 (3H, s).
57		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona	501	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, br s), 11.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.83.7.81 (1H, m), 7-72.770 (1H, m), 7.60-7.57 (4H, m), 7.52-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 3.4, 2.0 Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 7.01 (2H, br s), 2.52 (3H, s).
58		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il)-metanona	451	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.99 (1H,s), 7.61-7.46(8H,m), 1.28(1H,dd,J=8.4,1.8Hz), 7.15-7.12 (1H,m), 7.01 (2H, br s), 2.52 (3H s).
59		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona	501	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, br s), 11. 24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.62-8.00 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.72-7.58 (6H, m). 7.61 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J =8.4. 2.2 Hz), 7.02 (2H, s), 2.52 (3H, s).
60		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-etinil-1H-indol-2-il)-metanona	381	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1.0H, br s), 12.01 (1.0H, br s), 8.24 (1.0H, s), 7.62-7.60 (2.0H, m), 7.57-7.53 (1.0H, m), 7.31-7.24 (4.0H, m), 7.03 (2.0H, br s), 4.44 (1.0H, s), 2.53 (3.0H, s).
61		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il)-metanona	401	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.69-7.58 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, s) 6.92 (2H, br s), 6.90 (1H, s), 5.99 (2H, s), 2.52 (3H, s).
62		[5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona	375	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.81 (1.0H, aJ), 11.68 (1.0H, s), 8.33 (1.0H, s), 7.70 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.40 (3.0H, m), 7.30-7.22 (7.4H, m), 7.18 (1.0H, d, J = 11.2 Hz), 7.09 (3.0H, m), 2.55 (3.0H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
63		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometilfenil)-1H-indol-2-il]-metanona	501	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.46 (1H, d, J. 5.3 Hz), 11.86 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.05 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J )8.4 Hz), 7.63-7.57 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.30-7.27 (1H, m), 7.06 (1H, s), 700 (1H, s), 2.52 (3H, s).

**[Ejemplo 64:** Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(butoxi-1H-indol-2-il)-metanona]



5

Una mezcla que consiste en [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(butoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il)-metanona (70 mg), dioxano (3 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (300 ml) se agitó bajo reflujo, durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 M. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo obtenido por la concentración bajo presión reducida. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar

10

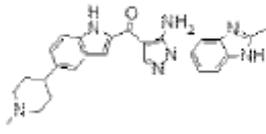
[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(butoxi-1H-indol-2-il)-metanona (35 mg, 65%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.45 (1H, s), 11.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, br m), 7.57-7.55 (1H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30-7.28 (1H, br m), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 6.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.53 (3H, s), 1.76-1.69 (2H, m), 1.51-1.44 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 429 [(M+H)<sup>+</sup>]

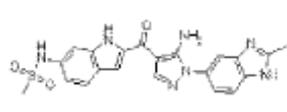
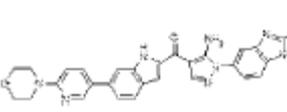
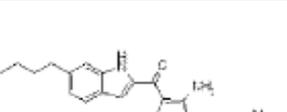
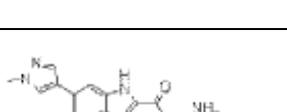
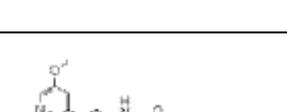
15

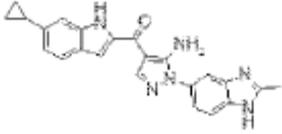
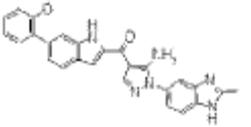
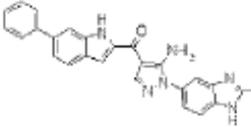
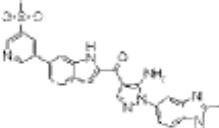
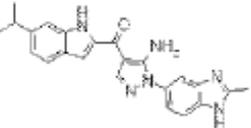
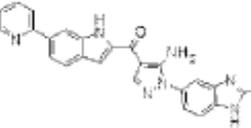
Los compuestos de los Ejemplos 65 a 89, y 204 a 239 enumerados en la Tabla 3, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 64.

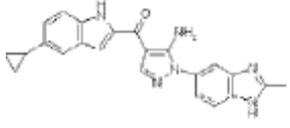
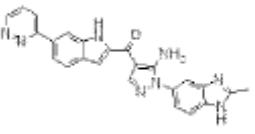
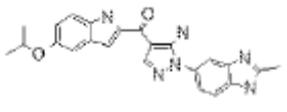
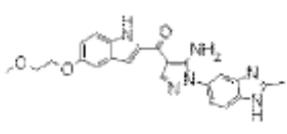
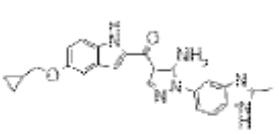
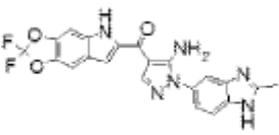
Tabla 3

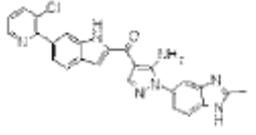
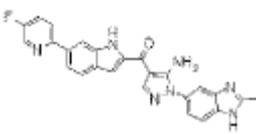
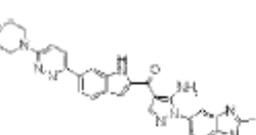
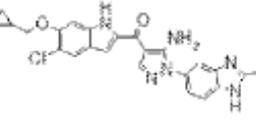
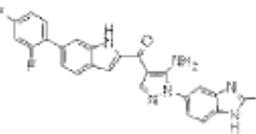
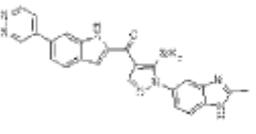
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
65		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	454	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.45 (1H, s), 11.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, br m), 7.60-7.55 (1H, br m), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 2.89-2.87 (2H, m), 2.55-2.51 (1H, br m), 2.53 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.01-1.95 (2H, m), 1.82-1.65 (4H, m).

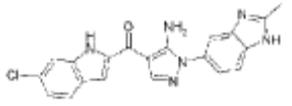
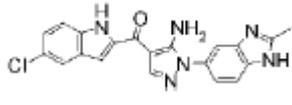
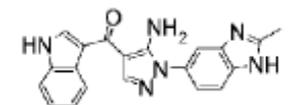
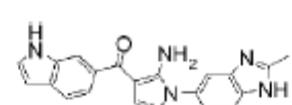
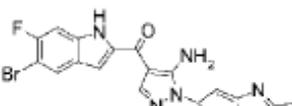
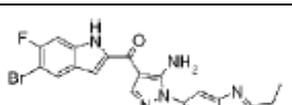
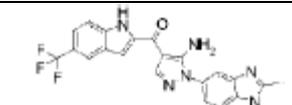
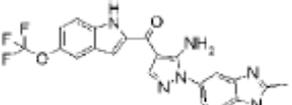
20

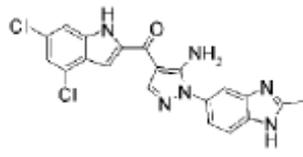
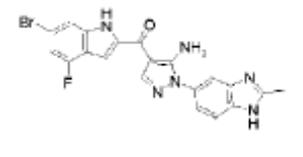
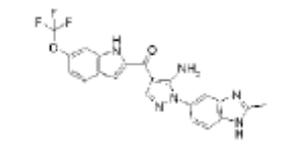
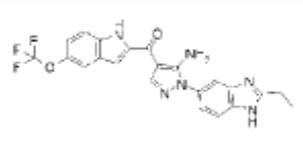
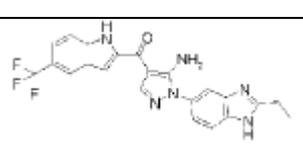
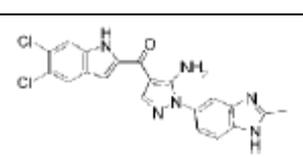
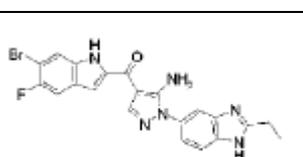
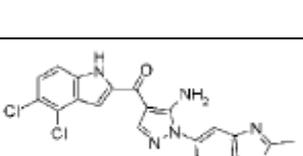
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
66		N-(2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il)-metanosulfonamida	450	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.45 (1H, s), 11.65 (1H, s), 9.67 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.67-7.54 (3H, m), 7.42 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.02-6.93 (3H, m), 2.95 (3H, s), 2.53 (3H, s).
67		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	519	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), ? 11.73 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.78-3.70 (4H, m), 3.54-3.47 (4H, m), 2.54 (3H, s).
68		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-butil-1H-indol-2-il)-metanona	413	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.59-7.57 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.25 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J 8.3, 1.5 Hz), 2.68-2.65 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.62-1.55 (2H, m), 1.34-1.30 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
69		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	437	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.49 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62-7.56 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J 8.6, 1.8 Hz), 8.99 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.54 (3H, s).
70		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	464	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 11.87 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.65 (3H, s).
71		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	464	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 11.87 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.38 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.45 (2H, m), 7.14 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.65 (3H, s).

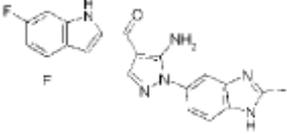
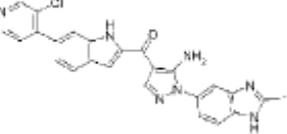
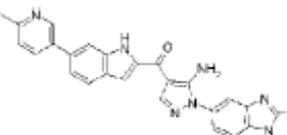
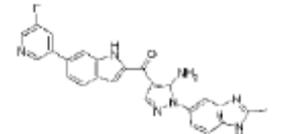
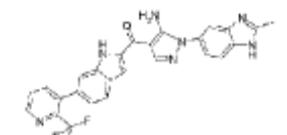
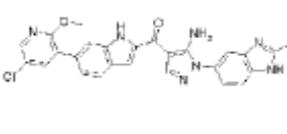
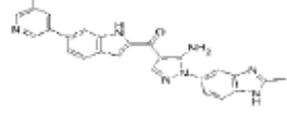
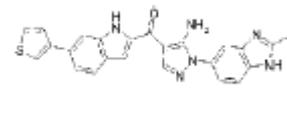
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
72		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona	397	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.49 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.69 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.16 (1H, s), 8.95 (2H, br s), 6.80 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (1H, m), 0.96 (2H, ddd, J = 9.5, 5.2, 3.0 Hz), 0.69-0.65 (2H, m).
73		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-metanona	463	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.49 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.75-7.55 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.40-7.28 (3H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09-6.98 (3H, m), 3.78 (3H, s), 2.54 (3H, s),
74		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fenil-1H-indol-2-il)-metanona	433	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.49 (1H, s), 11.80 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73-7.60 (5H, s), 7.62-7.47 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s)..
75		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(5-metanosulfonilopiridin-3-il)-1H-indol-2-il)-metanona	512	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), 11.97 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.93-7.84 (2H, m), 7.70-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.03 (1H, s), 3.44 (3H, s), 2.54 (3H, s).
76		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona	399	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.96 (2H, br s), 3.01-2.94 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.24 (3H, s).
77		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-2-il)-1H-indol-2-il)-metanona	434	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.49 (1H, s), 11.91 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.81 (2H, q, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.36-7.28 (2H, m), 7.04 (2H, s), 2.54 (3H, s).

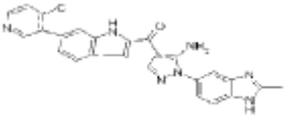
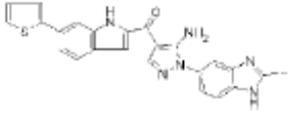
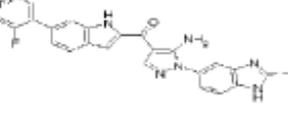
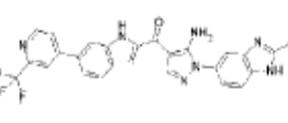
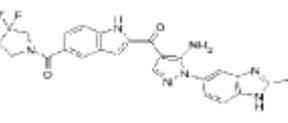
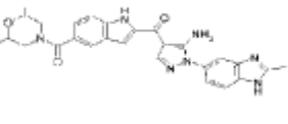
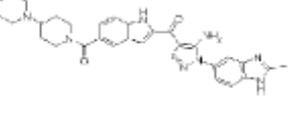
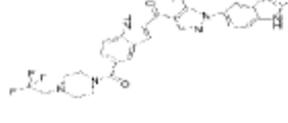
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
78		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona	397	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), 11.58 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, br m), 7.37 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.99 (2H, br s), 2.53 (3H, s), 2.03-1.97 (1H, m), 0.95-0.90 (2H, m), 0.68-0.64 (2H, m).
79		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona	435	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.49 (1H, s), 12.03 (1H, s), 9.20 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, s), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 4.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.54 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.06 (2H, s), 2.54 (3H, s).
80		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona	415	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 6.89 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.29 (6H, d, J = 6.1 Hz).
81		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-il)-metanona	431	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.64-1.57 (2H, br m), 7.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.99 (2H, br s), 6.92 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 4.11-4.08 (2H, m), 3.70-3.68 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.53 (3H, s).
82		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona	427	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.98 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 3.82 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 1.28-1.20 (1H, m), 0.60-0.56 (2H, m), 0.37-0.31 (2H, m).
83		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il)-metanona	437	<sup>1</sup> H-RMN (DMSOD6) δ: 12.46 (1H, s), 11.96 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.60 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.07 (2H, br s), 2.53 (3H, s).

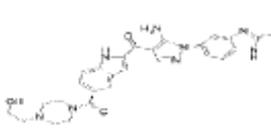
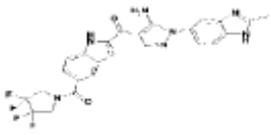
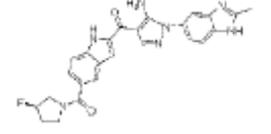
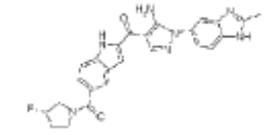
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
84		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloropiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	468, 470	1H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), 11.90 (1H, s), 8.86 (1H, dd, J = 4.7, 1.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.46-7.41 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, s), 2.53 (3H, t, J = 5.5 Hz).
85		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	452	1H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), 11.92 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.35 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.85-7.79 (3H, m), 7.63 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.31 (1 H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.05 (2H, s), 2.56 (3H, s).
86		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	520	1H-RMN (DMSOD6) δ: 12.47 (1H, d, J = 5.5 Hz), 11.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.82-7.74 (2H, m), 7.68-7.64 (1H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.07(1H, s), 7.01(1H, s), 3.80-3.74 (4H, m), 3.65-3.60 (4H, m), 2.53 (3H, s).
87		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il]-metanona	461,463	1H-MMR (DMSOD6) δ: 12.45 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.25 (1H, 1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.66 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.02 (1H, s), 6.97 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 7.1 Hz), 2.53 (3H, s), 1.35-1.25 (1H, m), 0.64-0.59 (2H, m), 0.44-0.39 (2H, m).
88		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	469	1H-RMN (DMSOD6) δ: 12.51 (1H, s), 11.88 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (4H, s), 7.52 (1H, s), 7.46-7.16 (4H, m), 7.05 (2H, s), 2.54 (3H, s).
89		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-4-il-11H-indol-2-il]-metanona	435	1H-RMN (DMSOD6) δ: 12.48 (1H, s), 12.04 (1H, s), 9.67 - 9.64 (1H, m), 9.27 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 5.5, 2.7 Hz), 7.95 (1H, s), 7.89 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.67-7.55 (4H, m), 7.30 (1H, J = 6.3 Hz), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, s), 2.54 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
204		[5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona	391	11.8 (1H, brs), 8.28 (1H, m), 7.70-7.68 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.29-7.27 (1H, m), 7.01 (2H, m), 2.52 (3H, s)
205		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona	391	11.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).
206		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-3-il)-metanona	357	11.92 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.25 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).
207		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-6-il)-metanona	357	12.42 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.48 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.53 (s, 3H).
208		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	453	12.48 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, J= 7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.36 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H)
209		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	467	12.48 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.27 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)
210		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona	425	12.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)
211		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona	441	12.48 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.29 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)

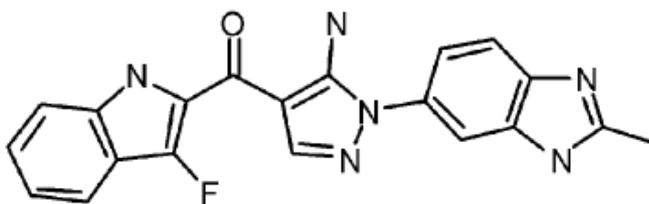
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
212		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona	425	12.47 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.33 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.65 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.53 (s, 1H)
213		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	453	12.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)
214		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona	441	12.5 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).
215		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona	455	12.50 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.57 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.29 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.48 (m, 3H)
216		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona	439	12.16 (s, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.12 (brs, 3H), 2.96 (m, 2H), 1.37 (m, 3H)
217		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona	425	11.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)
218		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	467	11.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, J= 6 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 9 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 2.89 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J= 7.2 Hz, 3H).
219		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona	425	12.46 (s, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
220		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona	393	12.40 (m, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 2.54 (s, 3H).
221		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloropiridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	468	11.95 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.41 (bs, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.89 (m, O), 7.82 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.66 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
222		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metilpiridina-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	448	8.73 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.07-8.04 (1H, m), 7.86-7.84 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.68 (2H, m), 7.42-7.39 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.59 (3H, s)
223		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	452	11.95 (s, 1H), 8.009 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.17 (bs, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)
224		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometilpiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	502	8.30 (s, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.06 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.86 (q, 2H, J = 12 Hz), 7.67 (d, 3H, J = 8 Hz), 7.40 (m, 2H), 2.61 (m, 3H),
225		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	498	8.30 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.78 (2H, m), 7.69 (3H, m), 7.42 (2H, m), 7.28 (1H, m), 5.78 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.02 (3H, m)
226		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloropiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	468	12.55 (bs, 1H), 11.95 (bs, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.23 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.47(d, 1H, J=8 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)
227		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tiofen-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	439	12.55 (bs, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.3 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
228		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	468	11.87 (s, 1H), 8.61 (m, 2 H), 8.51 (m, 2 H), 8.36 (bs, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 3 H), 7.15 (m, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.47(bs, 1 H), 1.16 (m, 6 H)
229		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-tiofen-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	439	11.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.48 (m, 5H), 7.14 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.65 (s, 3H),
230		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	452	12.59 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.34 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.02(m,2H), 2.67(3, 3H)
231		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	502	12.69 (bs, 1H), 11.98 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.31 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.62 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.07(bs, 2H), 2.55 (s,3H)
232		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-1-il]-metanona	490	8.33 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.24 (t, 4 H, J = 12 Hz), 2.66 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.28 (m, 4H)
233		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	498	12.46 (d, 1H, J = 4 Hz), 11.91 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1 H), 7.51 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.55 (bs, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 1.07(bs,3H)
234		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-([1,4']-bipiperidinil-1'-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	551	8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, 7.05 (s, 1H, J = 8 Hz), 2.60 (m, 8H), 1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)
235		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	551	8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.68 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 8 Hz), 3.67 (bs, 4H), 3.17 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.74 (m, 4H), 2.36 (s, 3H),

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
236		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-indol-2-il}-metanona	513	8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 3.69 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (m, 6 H)
237		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	526	8.289 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 12 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.45 (bs, 2H)
238		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	8.29 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=12 Hz), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 5.3 (m, 1H), 3.84 (m, 6H), 2.61 (s, 3H)
239		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	8.29 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.3 (m, 1 H), 3.77 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.2 (bs, 2H)

**[Ejemplo 90:** Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona]



5

[5-Amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona (25.0 mg, 0.041 mmol) se disolvió en ácido metanosulfónico (0.25 ml), y se agitó a temperatura ambiente, durante una hora. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano /metanol = 60/1 a 40/1) para dar

10

la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona, obtenida como un sólido de color amarillo pálido (8.7 g, con un rendimiento del 55%).

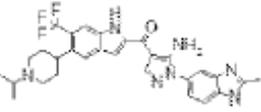
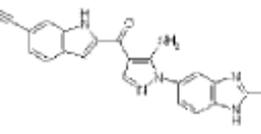
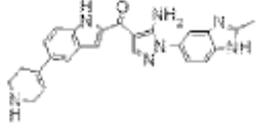
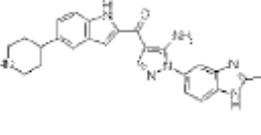
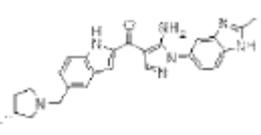
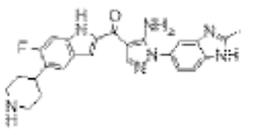
15

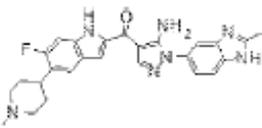
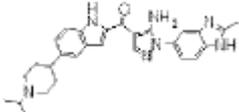
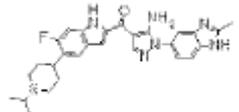
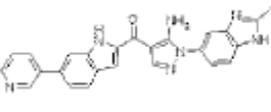
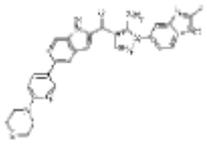
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12.48 (1H, s), 11.50 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (2H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.05 (2H, s), 2.53 (3H, s)

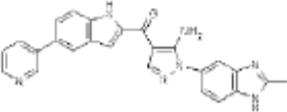
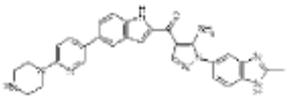
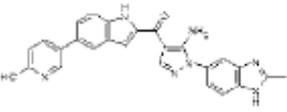
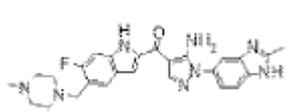
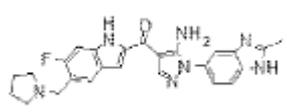
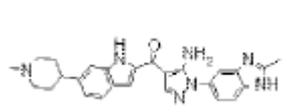
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 375 [(M+H)+]

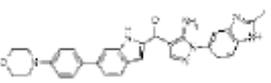
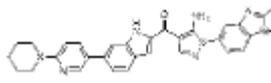
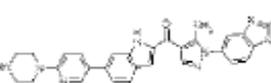
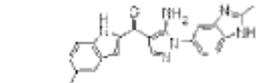
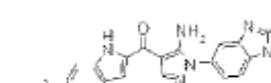
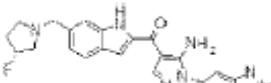
Los compuestos de los Ejemplos 91 a 131 enumerados en la Tabla 4, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 90.

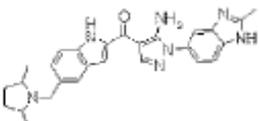
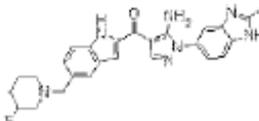
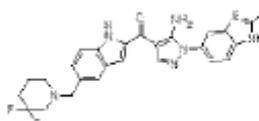
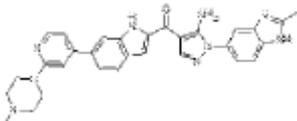
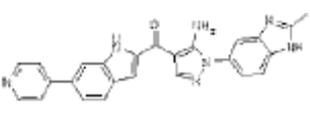
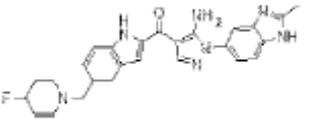
Tabla 4

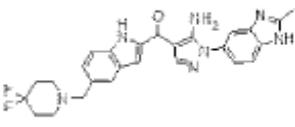
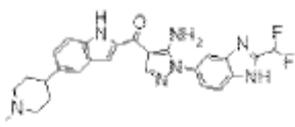
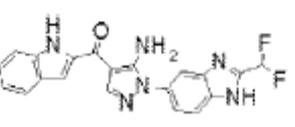
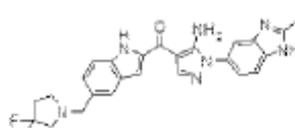
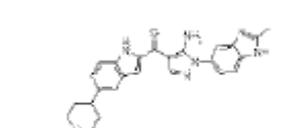
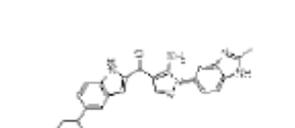
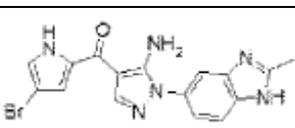
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
91		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona	550	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.99 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66-7.55 (2H, br m), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, br s), 2.96-2.89 (2H, m), 2.84-2.70 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.25-2.18 (2H, m), 1.81-1.71 (4H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz).
92		2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo	382	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 12.24 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.93-7.86 (2H,m), 7.67-7.55 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.10 (2H, s), 2.54 (3H,s).
93		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	438	<sup>1</sup> H-MMR (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.67-7.54 (3H, ml), 7.44-7.39 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, br s), 6.16 (1H, s), 3.41-3.38 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.43-2.41 (2H, m).
94		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	440	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.44 (1H, s), 11.55 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.66-7.55 (2H, br m), 7.48 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.97 (2H, br s), 3.05-3.02 (2H, m), 2.67-2.58 (3H, m), 2.53 (3H, s), 1.75-1.72 (2H, m), 1.61-1.50 (2H, m).
95		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	458	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.2, 3.4 Hz), 7.59-7.57 (2H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.99 (2H, d, J = 22.0 Hz), 5.20 (1H, dt, J = 55.9, 5.6 Hz), 3.67 (2H, s), 2.81-2.75 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.34-2.32 (1H, m), 2.18-2.13 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, ml).
96		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona	458	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.63 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.62-7.59 (2H, br m), 7.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.97 (2H, br s), 3.06-3.03 (2H, m), 2.91-2.85 (1H, m), 2.66-2.59 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.75-1.72 (2H, m), 1.63-1.53 (2H, m).

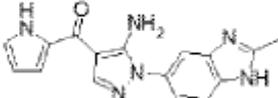
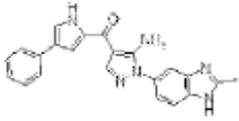
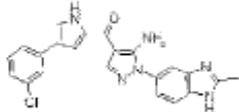
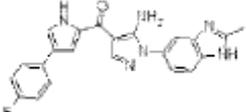
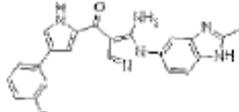
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
97		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	472	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, br m), 7.59-7.53 (1H, br m), 7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.97 (2H, br s), 2.92-2.87 (2H, m), 2.79-2.72 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.78-1.69 (4H, m).
98		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	482	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.28 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, br m), 7.59-7.56 (1H, br m), 7.49 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.85 (1H, br s), 2.92-2.87 (2H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.55-2.52 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.27-2.20 (2H, m), 1.83-1.77 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.7 Hz).
99		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-1-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	500	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, s), 7.66-7.61 (1H, br m), 7.59-7.55 (1H, br m), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 2.93-2.88 (2H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.30-2.22 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz).
100		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona	434	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.86 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.53-7.43 (3H, m), 7.30 (2H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.03 (3H, s), 2.54 (3H, s).
101		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	519	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 7.91-7.90 (2H, m), 7.66-7.47 (5H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 19.5), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.73 (4H, dd, J = 4.6, 2.3 Hz), 3.49 (4H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 2.54 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
102		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-piridin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona	434	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.10 (1H, dt, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.03 (1H, s), 7.64-7.59 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 4.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (2H, d, J = 20.1 Hz), 2.54 (3H, s).
103		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il)-metanona	518	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.74 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.32 (1H, s), 7.87-7.85 (2H, m), 7.69-7.49 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.02 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.44 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.80 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.54 (3H, s).
104		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-indol-2-il)-metanona	450	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.89 (1H, s), 11.76 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.7, 2.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.52-7.48 (4H, m), 7.25 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.84 (3H, s).
105		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona	487	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62-7.57 (2H, br m), 7.46 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, br s), 3.56 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.47-2.38 (4H, br m), 2.35-2.28 (4H, brm), 2.14 (3H, s).
106		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	458	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62-7.58 (2H, br m), 7.45 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.52-2.45 (4H, m), 1.72-1.67 (4H, m).
107		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-2-il)-metanona	454	1H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.63-7.57 (2H, br m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.98 (2H, br s), 2.91-2.86 (2H, br m), 2.55-2.51 (1H, br m), 2.53 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.02-1.96 (2H, m), 1.79-1.64 (4H, m).

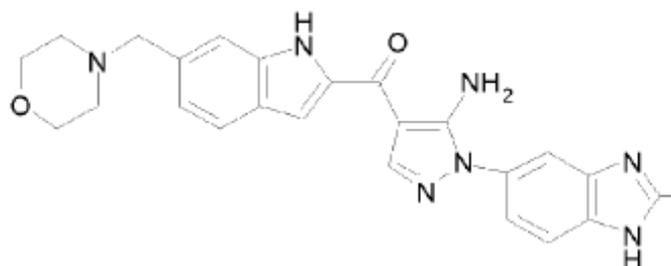
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
108		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona	518	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.64-7.56 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09-6.97 (4H,m), 3.80-3.73 (4H, m), 3.19-3.14 (4H, m), 2.53 (3H, s).
109		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona	517	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 11.70 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64-7.59 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.58 (4H, t, J = 5.2 Hz), 2.54 (3H, s), 1.64-1.57 (6H, m).
110		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	518	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.01 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.54 (3H, s).
111		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	464	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.79 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 7.62-7.54 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.02 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.91 (3H, s), 2.54 (3H, s).
112		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	470	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.60-7.58 (3H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.64-3.61 (2H, m), 3.43-3.40 (2H, m), 3.17-3.14 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.42-2.40 (1H, m), 2.12-2.08 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).
113		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il]-metanona	458	<sup>1</sup> H-MMR (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.42-7.40 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 5.28-5.11 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.82-2.75 (2H, m), 2.67-2.65 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.32-2.30 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.94-1.78 (1H, m).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
114		[5-amino-1-(2-metil)-1H-bencimidazol-5-il]-1Hpirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	468	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.44 (1H, d, J = 4.3 Hz), 11.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.65-7.55 (3H, m), 7.41-7.40 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.90-3.52 (2H, m), 2.97-2.95 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 2.53 (3H, s), 1.99-1.93 (1H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.32-1.27 (2H, m), 0.97 (6H, t, J = 6.1 Hz).
115		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(3-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, s), 4.62 (1H, d, d = 48.2 Hz), 3.57 (2H, s), 2.75-2.21 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.80-1.74 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m).
116		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	490	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.59-2.51 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.88-1.86 (2H, m), 1.66-1.64 (2H, m).
117		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona	532	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.72 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.33 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68-7.55 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-6.93 (3H, dd, m), 3.57-3.52 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.44-2.39 (4H, m), 2.23 (3H, s).
118		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona	434	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.66 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.34 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 7.61 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.55-7.50 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.06 (2H, s), 2.55 (3H, s).
119		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30 (4H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.2, 3.4 Hz), 7.58-7.56 (2H, m), 7.44-7.42 (2H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 22.6 Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 3.54 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.51-2.48 (2H, m), 2.32-2.31 (2H, m), 1.89-1.83 (2H, m), 1.73-1.71 (2H, m).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
120		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	490	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.66 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.61-7.58 (3H, m), 7.43-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.99 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34-3.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.99-1.90 (4H, m).
121		[5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	490	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 13.60 (1H, br s), 11.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.31 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.32-7.14 (2H, br m), 7.08 (2H, br s), 2.93-2.85 (2H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.81-1.65 (4H, br m).
122		[5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(1H-indol-2-il)-metanona	393	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 13.60 (1H, br s), 11.69 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.32-7.19 (2H, m), 7.12-7.06 (3H, m).
123		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	476	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.0, 3.4 Hz), 7.61-7.55 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (2H, d, J = 21.4 Hz), 3.69 (2H, s), 2.86 (2H, t, J = 13.5 Hz), 2.66-2.42 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.29-2.22 (2H, m).
124		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	508	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 11.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.66-7.56 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.99 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.06 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.54 (3H, s), 2.02 (2H, t, J = 10.7 Hz), 1.64-1.48 (14H, m).
125		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	522	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 20.8 Hz), 2.93 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.53 (3H, s), 2.36-2.31 (3H, m), 1.80-1.57 (9H, m), 1.22-1.14 (6H, m).
126		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -(4-bromo-1Hpirrol-2-il)-metanona	385, 387	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1H, s), 12.04 (1H, s), 12.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.19-7.18 (2H, m), 6.93-6.90 (3H, m), 2.53 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
127		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol-2-il)-metanona	307	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 23.6, 7.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 14.8 Hz), 6.24-6.22 (2H, m), 2.53 (3H, s).
128		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-fenil-1H-pirrol-2-il)-metanona	383	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.54 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.44-7.31 (5H, m), 2.61 (3H, s).
129		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-(3-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	417	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.30-8.26 (1H, m), 7.66 (2H, dt, J = 5.4, 2.4 Hz), 7.58 (1H, dq, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, dq, J = 8.0, 1.0 Hz), 2.61 (3H, s).
130		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	401	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.26 (1H, s), 7.66-7.63 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 3.7, 1.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 3.0, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.1 Hz), 2.61 (3H, s).
131		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-(3-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	401	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.27 (1H, s), 7.66-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 6.94-6.86 (1H, m), 2.61 (3H, s).

**[Ejemplo 132:** Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona]



- 5 La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona (132 mg, 0.22 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1.0 ml), y a continuación, se le adicionó una solución en tetrahidrofurano (THF) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (0.46 ml, 0.46 mmol). La mezcla se calentó a 65°C con agitación, durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol = 100/10) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona como un sólido de color amarillo (74 mg, 75%).

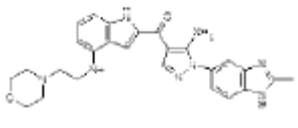
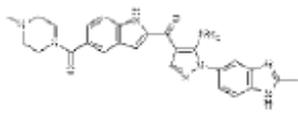
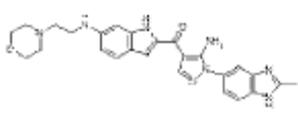
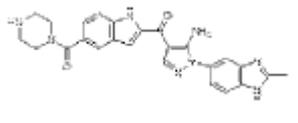
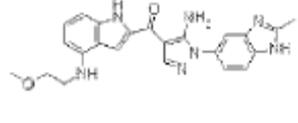
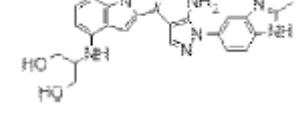
10

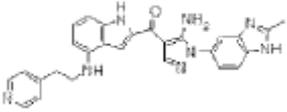
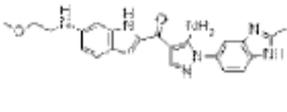
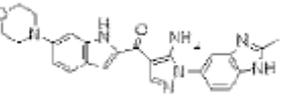
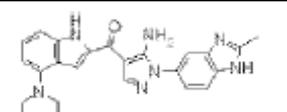
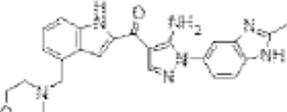
ES 2 561 659 T3

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.48 (1.0H, brs), 11.64 (1.0H, brs), 8.30 (1.0H, s), 7.64-7.60 (3.0H, m), 7.42-7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.06 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 6.99 (2.0H, brs), 3.58 (4.0H, t, J = 4.4 Hz), 3.55 (2.0H, s), 2.53 (3.0H, s), 2.39-2.37 (4.0H, brm) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 456 [(M+H)+]

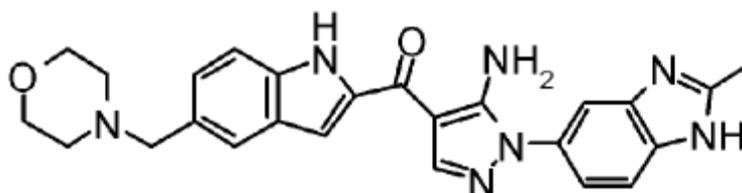
5 Los compuestos de los Ejemplos 133 a 143 enumerados en la Tabla 5, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 132.

Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
133		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	485	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.32 (1.0H, s), 7.73-7.61 (2.0H, s), 7.58 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.77-3.72 (4H, m), 3.45 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.61 (3H, s), 2.55-2.63 (4H, m).
134		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	483	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.47 (1.0H, s), 11.91 (1.0H, s), 8.31 (1.0H, d, J = 4.4 Hz), 7.75 (1.0H, s), 7.66 (1.0H, m), 7.57 (1.0H, m), 7.52 (2.0H, m), 7.29 (2.0H, m), 7.10-7.00 (2.0H, m), 3.56-3.51 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.40-2.25 (4.0H, m), 2.21 (3.0H, s).
135		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	485	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.45 (1.0H, br s), 11.50 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.60-7.55 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, br s), 7.32-7.28 (1.0H, m), 5.93 (3.0H, br s), 6.75 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.11 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 3.60 (4.0H, t, J = 4.6 Hz), 3.34-3.28 (4.0H, m), 2.73 (2.0H, t, J = 5.9 Hz), 2.53 (3.0H, s).
136		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	469	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.28 (1.0H, s), 7.88 (1.0H, s), 7.68-7.64 (2.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1.0H, m), 7.40-7.35 (2.0H, m), 3.75 (4.0H, m), 3.01 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s).
137		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-metoxietilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	430	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.33 (1H, s), 7.66-7.59 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.46 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.60 (3.0H, s)
138		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	446	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.35 (1H, s), 7.72-7.61 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.10 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.85-3.71 (5H, m), 2.61 (3H, s).
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN

139		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	477	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.43 (2H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 7.74-7.61 (2H,s), 7.57 (1H, s), 7.40-7.35 (3H, m), 7.13 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.62 (3H, s).
140		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(2-metoxietilamino)-1H-indol-2-il]-metanona	430	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.23 (1.0H, s), 7.67 (2.0H, br s), 7.46-7.44 (1.0H, m), 7.38 (1.0H dd. $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.27 (1.0H, s), 6.63-6.60 (2.0H, m), 3.65 (2.0H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.41 (3.0H, s), 3.34 (2.0H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.62 (3.0H, s).
141		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona	442	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.48 (1.0H, br s), 11.39 (1.0H, br s), 8.27 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, br s), 7.54 (1.0H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1.0H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.29 (1.0H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.93-6.91 (3.0H, m), 6.84 (1.0H, br s), 3.78 (4.0H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.12 (4.0H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.53 (3.0H, s).
142		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona	442	1H-RMN (CD3OD) $\delta$ : 8.23 (1H, s), 7.67 (2H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz) 7.29 (1H, s), 7.23-7.14 (2H, m), 6.63-6.60 (1H, m), 3.99-3.94 (4H, m), 3.27-3.22 (4H, m), 2.61 (3H, s).
143		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona	456	1H-RMN [CD3OD] $\delta$ : 8.31 (1H, s), 7.75-7.62 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.45-7.37 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.75-3.69 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.60-2.53 (4H, m). 2.55 (3.0H, s), 2.38 (4.0H, m) ESI (LC-MS modo positivo) $m/z$ 456 [(M+H)+]

**[Ejemplo 144:** Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona]



- 5 Se adicionó carbonato de cesio (1.29 g) a una solución en metanol (20 ml) de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona (110 mg), y se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación, se adicionaron agua (5 ml) y agua de amoníaco (3 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo resultante. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano = 0/100 a 20/100) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-morfolin-4-ilmetil-1H-in dol-2-il]-metanona (33 mg).

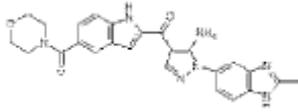
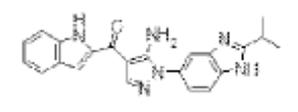
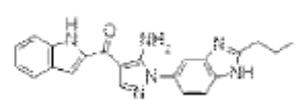
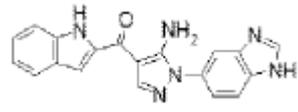
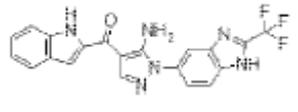
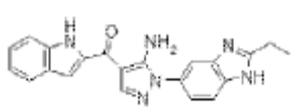
ES 2 561 659 T3

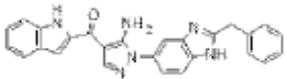
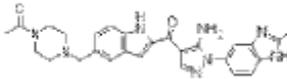
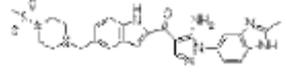
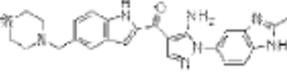
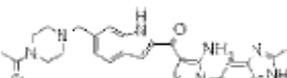
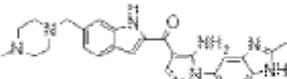
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.47 (1.0H, s), 11.67 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.60 (3.0H, m), 7.44 (2.0H, m), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.23 (1.0H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.01 (2.0H, m), 3.58 (4.0H, t, J = 4.4 Hz), 3.54 (2.0H, s), 2.55 (3.0H, s), 2.38 (4.0H, m)

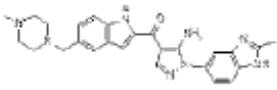
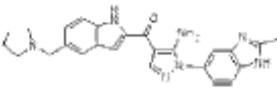
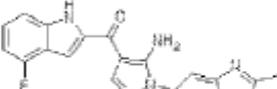
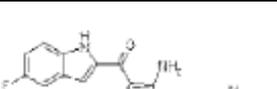
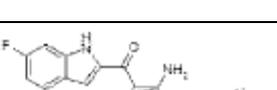
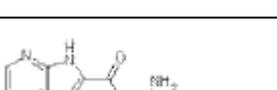
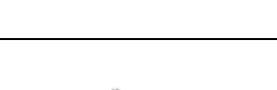
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 456 [(M+H)+]

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 145 a 164 enumerados en la Tabla 6, se sintetizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 144.

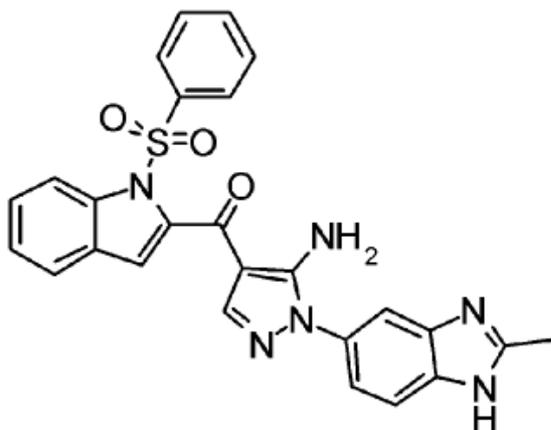
Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
145		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[2-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona	470	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.47 (1.0H, s), 11.92 (1.0H, s), 8.31 (1.0H, s), 7.79 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, m), 7.53 (2.0H, m), 7.32-7.29 (1.0H, m), 7.32 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.10-6.95 (2.0H, m), 3.62-3.51 (8.0H, m), 2.54 (3.0H, s).
146		[5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona	385	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.28 (1H, s), 7.73-7.67 (3H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 3.30-3.247 (2H, m), 1.46 (6H, d, J = 7.6 Hz).
147		[5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona	385	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.46 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.71-7.66 (2H, m), 7.59-7.57 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.32-1.23 (2H, m), 7.10-6.98 (3H, m), 2.83 (2H, t, J = T.4 Hz), ? .85-1.79 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz).
148		[5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona	343	1H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.72 (1H, d, d=8.1 Hz), 7.50-7.46 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.2 Hz).
149		[5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona	411	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.58 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.89-7.81 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.10-7.06 (3H, m).
150		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona	371	1H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.40 (1H, s), 11.68 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.66-7.64 (1H, m), 7.61-7.52 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.26-7.18 (2H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.90 (1.1H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
151		[5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)metanona	433	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.60 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.59 (2H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 7.37-7.23 (7H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.22 (2H, s).
152		1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona	497	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 3.64 (2.0H, s), 3.56 (4.2H, dt, J = 21.6, 4.9 Hz), 2.61 (3.0H, s), 2.49 (4.0H, td, J = 10.5, 5.5 Hz), 2.07 (3.0H, s).
153		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona	533	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.67 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 3.67 (2.0H, s), 3.23 (4.0H, s), 2.83 (3.0H, s), 2.65-2.55 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s).
154		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	455	<sup>1</sup> H-RMN (CD3OD) δ: 8.28 (1.0H, s), 7.70-7.62 (3.0H, m), 7.47 (1.1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 3.67-3.60 (2.0H, m), 2.95-2.85 (4.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 2.60-2.50 (2.0H, s).
155		1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona	497	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.49 (1.0H, br s), 11.66 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.66-1.60 (3.0H, m), 7.43-7.41 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.06 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 5.99 (2.0H, br s), 3.58 (2.0H, s), 3.45-3.41 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.39 (2.0H, t, J = 4.6 Hz), 2.33 (2.0H, t, J = 4.9 Hz), 1.98 (3.0H, s).
156		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona	469	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.63 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 7.65-7.56 (3.0H, m), 7.42-7.40 (2.0H, m), 7.30-7.28 (1.0H, m), 7.04-6.97 (3.0H, m), 3.53 (2.0H, s), 3.36-3.30 (4.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.46-2.33 (4.0H, m), 2.15 (3.0H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
157		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	469	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.45 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.33 (2.0H, m), 7.31-7.25 (1.0H, m), 3.64 (2.0H, s), 2.70-2.40 (8H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.28 (3.0H, s).
158		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	440	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.27 (1.0H, s), 7.66 (3.0H, m), 7.46 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.35 (1.0H, s), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 3.75 (2.0H, s), 2.65-2.55(4.0H, m), 2.61(3.0H, s), 1.82 (4.0H, s).
159		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona	375	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>5</sub> ) δ: 12.46 (1H, s), 12.04 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.68-7.55 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.20 (3H, m), 7.09-6.97 (2H, m), 6.88-6.84 (1H, m), 2.53 (3H, s).
160		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona	375	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>8</sub> ) δ: 12.48 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.69-7.53 (2H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8-4, 2.0 Hz), 7.15-7.10 (1H, m), 7.07-6.97 (2H, s), 2.53 (3H, s).
161		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona	375	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.48 (1H, s), 11.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.73-7.70 (1H, m), 7.54-7.56 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.30-7.27 (1H, m), 7.20-7.17 (1H, m), 7.00-6.94 (3H, m), 2.53 (3H, s).
162		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-metanona	358	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.48 (1H, s), 12.23 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.61 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.18-7.15 (1H, m), 7.04 (2H, s), 2.53 (3.6H, s).
163		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona	474	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.46 (1H, m), 11.74 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.05-6.99 (2H, m), 3.62-3.55 (6H, m), 2.53 (3H, s), 2.47-2.39 (4H, m).
164		ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico	401	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12.57 (1.0H, s), 12.47 (1.0H, d, J = 5.4 Hz), 12.04 (1.0H, s), 8.40 (1.0H, s), 8.34 (1.0H, t, J = 4.6 Hz), 7.84 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.68-7.62 (2.0H, m), 7.57 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1.0H, m), 7.10-6.95 (2.0H, m), 2.54 (3.0H, s).

Etapas 1: Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona (1001)



5 Se adicionó (2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato (830 mg) a una solución en etanol (15 ml) de 2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino acrilonitrilo en bruto (1.17 g). La mezcla de reacción se calentó con agitación bajo reflujo, durante cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con etanol para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona, obtenida como un sólido de color amarillo (1.5 g, con un rendimiento de dos etapas del 91%).

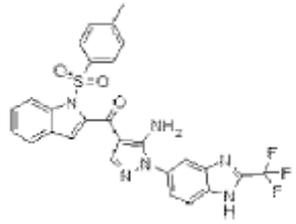
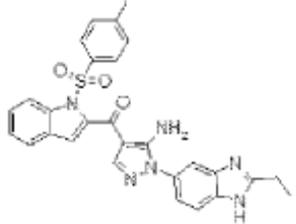
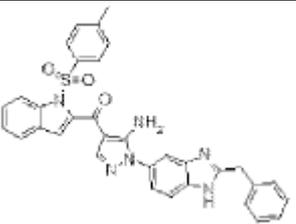
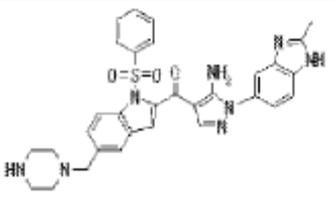
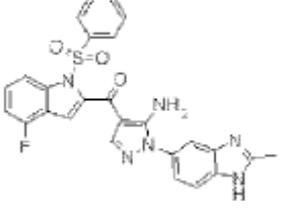
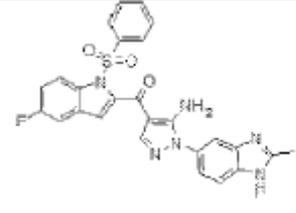
10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.15-8.13 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, s), 7.76-7.62 (5H, m), 7.49-7.45 (1H, m), 7.36-7.26 (4H, m), 2.82 (3H, m) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 497 [(M+H)+]

Los compuestos de los números 1002 a 1082, y 1511 a 1527 enumerados en la Tabla 7, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 1.

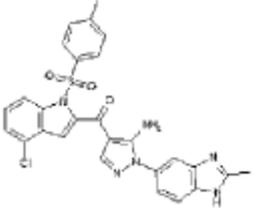
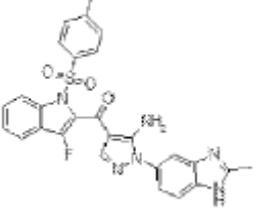
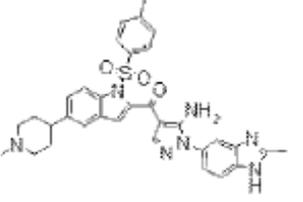
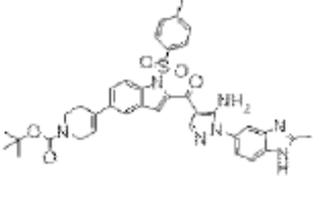
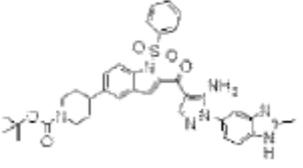
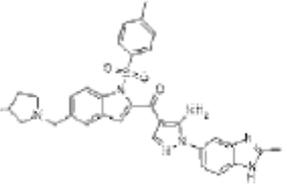
Tabla 7

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1002		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol-1-il]-(1-bencenosulfonil-6-morfolin-4-il)-metil-1H-indol-2-il)-metanona	596
1003		ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol-1-carbonil]-1-(tolueno-1-sulfonil)-1H-indol-5-carboxílico	555

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1004		[5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-1-il]-[1-(tolueno-1-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	539
1005		[5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	539
1006		[5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	497
1007		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(1-bencenosulfonil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	596
1008		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona	582
1009		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	596

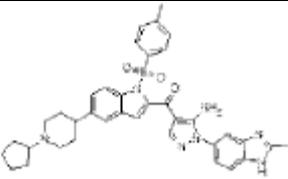
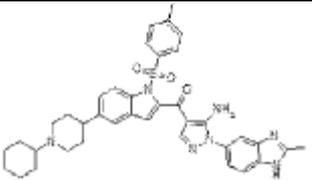
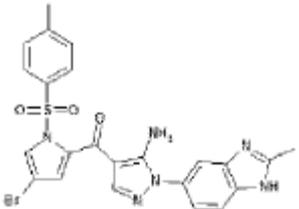
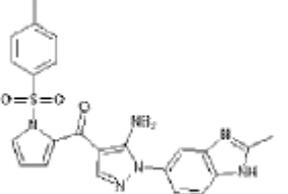
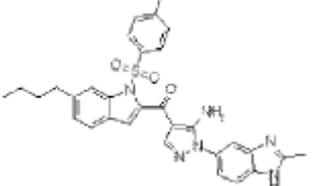
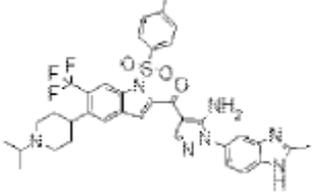
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1010		[5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il) -1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	565
1011		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	525
1012		[5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	587
1013		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona	595
1014		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-4-fluoro-1H-indol -2-il]-metanona	515
1015		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-5-fluoro-1H-indol -2-il]-metanona	515

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1016		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona	515
1017		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-metanona	498
1018		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-metanona	498
1019		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona	614
1020		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il)-metanona	626
1021		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-6-tetrahidropiran-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-metanona	597

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1022		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)- 1H-indol- 2-il]-metanona	545, 547
1023		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[3-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol- 2-il]-metanona	529
1024		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) 111- pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno -4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	608
1025		tert-butyl éster del ácido 1-[2-[6-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)- 1H-indol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico	692
1026		tert-butyl éster del ácido 4-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-5-il]-piperidina-1-carboxílico	694
1027		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H -pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	612

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1028		tert-butil éster del ácido 4-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il) -1H-pirazol-4-carbonil]-6-fluoro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-5-il]- piperidina-1-carbonílico	712
1029		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	626
1030		[5-imino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-6-(tert-butildifenil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il] metanona	765
1031		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	636
1032		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	654
1033		[5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-6-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona	639

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1034		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperadin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	641
1035		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	612
1036		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	608
1037		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	626
1038		[5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	644
1039		[5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	547

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1040		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	662
1041		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	676
1042		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1Hpirrol-2-il]-metanona	539, 541
1043		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	461
1044		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-butil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	567
1045		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona	704

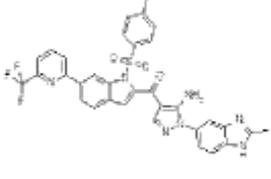
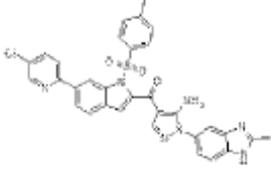
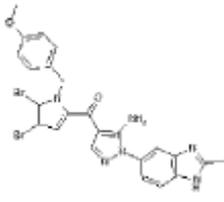
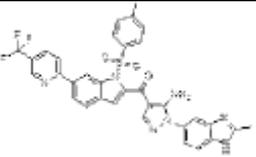
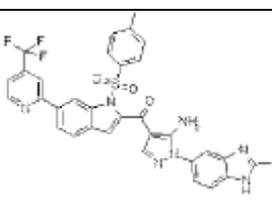
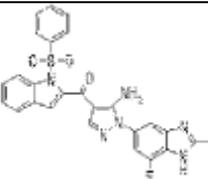
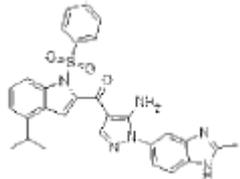
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1046		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-il]-metanona	589, 591
1047		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	551
1048		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-il]-metanona	589, 591
1049		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[4-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-il]-metanona	637
1050		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-il]-metanona	553
1051		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol[3,2- b]piridin-2-il)-metanona	498

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1052		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6- trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona	657,659
1053		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-bromo-5-fluoro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	607,609
1054		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-piridin-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	588
1055		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	551
1056		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-piridazin-3-il-1-(tolueno-4- sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	589
1057		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-metilsulfanil-1-(tolueno-4- sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	557

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1058		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	589, 591
1059		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-butoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	583
1060		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-isopropoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	569
1061		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	585
1062		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-4-metil-1H-indol-2-il]-metanona	511
1063		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[(1-bencenosulfonil-4-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-il)-]metanona	593

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1064		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3] dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona	555
1065		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il)-metanona	581
1066		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-4-bromo-1H-indol-2-il]-metanona	575, 577
1067		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[2,2-difluoro-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona	591
1068		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(3-cloropiridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	622
1069		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	606

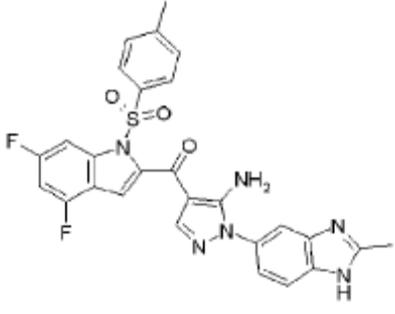
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1070		[5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona	515
1071		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	525
1072		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	606
1073		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	674
1074		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-cloro-6-ciclopropilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	615, 617
1075		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona	656

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1076		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(6- tritluorometil-piridizi-2-il)-1H-indol-2-il] -metanona	656
1077		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1-(tolueno- 4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	621, 623
1078		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[4,5-dibromo-1-(4-metoxibencil)- 1H-pirrol-2-il]-metanona	583, 585, 587
1079		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(5- tritluorometil-1-piridin-2-il)-1H-indol-2-il] -metanona	656
1080		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(4- trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il] -metanona	656
1081		[5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-il)- 1H-pirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-1H-indol- 2-il]-metanona	515
1082		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il) -1Hpirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-4-isopropil-1H-indol- 2-il]-metanona	539

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1511		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	545
1512		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	545
1513		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-metanona	511
1514		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-metanona	511
1515		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-bromo-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	607
1516		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-bromo-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	621

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1517		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5- trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona	579
1518		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5- trifluorometoxi-1H-indol-2-il]-metanona	595
1519		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,6-dicloro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	579
1520		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-bromo-4-fluoro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	607
1521		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6- trifluorometoxi-1H-indol-2-il]-metanona	595

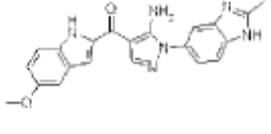
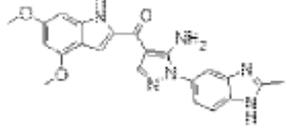
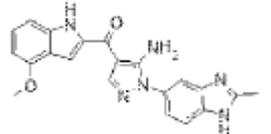
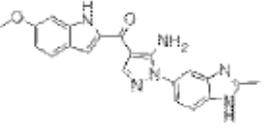
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1522		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5- trifluorometoxi-1H-indol-2-il]-metanona	609
1523		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5- trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona	593
1524		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5,6-dicloro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	579
1525		[5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-bromo-5-fluoro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	621
1526		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,5-dicloro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	579

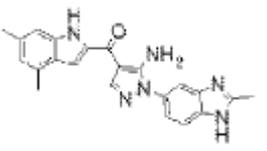
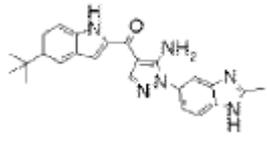
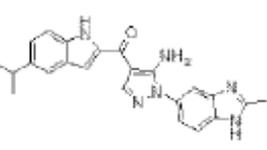
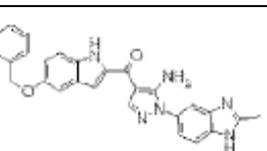
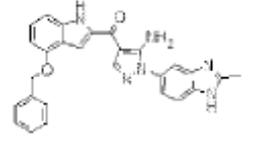
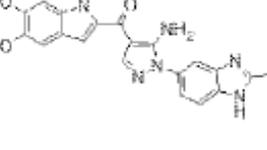
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1527		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,6-difluoro-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	547

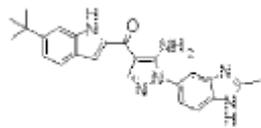
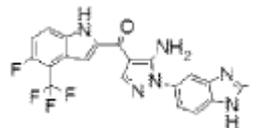
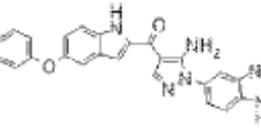
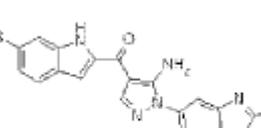
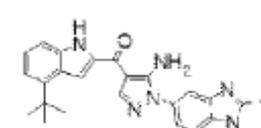
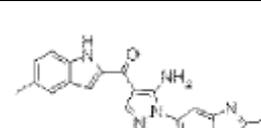
## [Ejemplos 165 a 195, y 247 a 254]

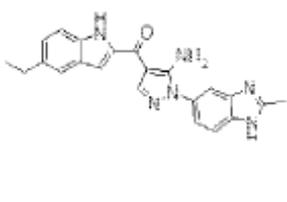
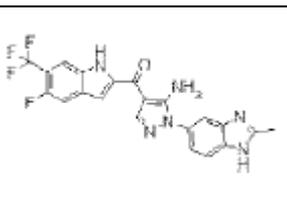
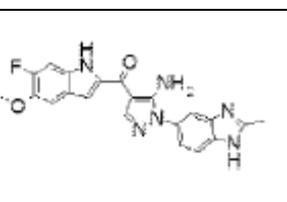
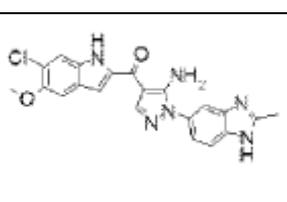
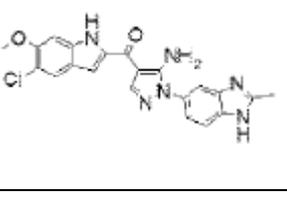
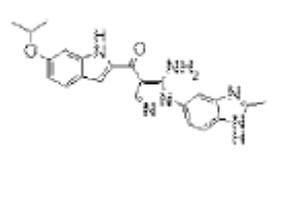
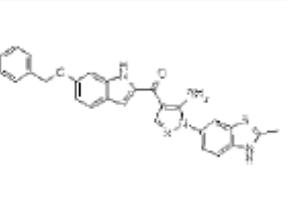
5 Los compuestos de los Ejemplos 165 a 195, y 247 a 254 enumerados en la Tabla 8, se sintetizaron utilizando los compuestos que tienen un anillo indol con átomos de nitrógeno sin proteger, mediante el mismo método como en la Etapa 1.

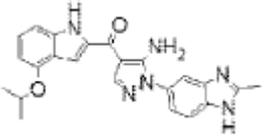
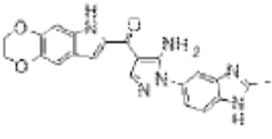
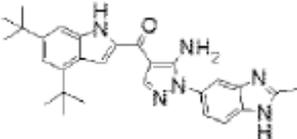
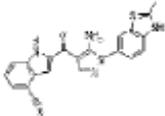
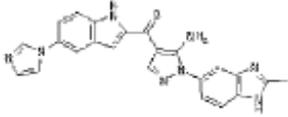
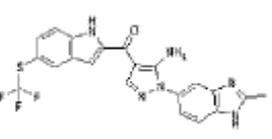
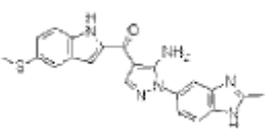
Tabla 8

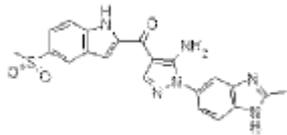
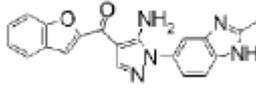
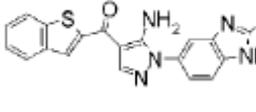
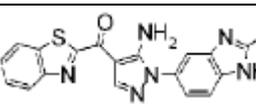
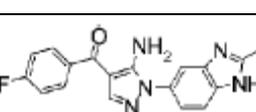
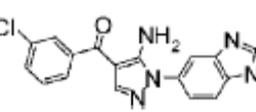
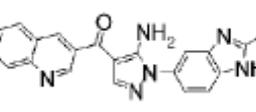
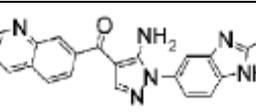
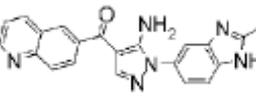
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	1H-RMN
165		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona	387	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.47 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.39-7.35 (2H, ml), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.99 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = B.5, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.53 (3H, s).
166		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il]-metanona	417	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.46 (1H, s), 11.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.22 (1H, s), 7.62-7.57 (2H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 22.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 1.3 Hz), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.53 (3H, s).
167		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona	387	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.47 (1H, s), 11.73 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.9, 4.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 2.53 (3H, s).
168		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona	387	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.46 (1H, s), 11.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.60-7.57 (3H, ml), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.95-6.93 (3H, m), 6.75 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 3.80 (3H, s), 2.53 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
169		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-metanona	385	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.51 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.65-7.57 (2H, br m), 7.40 (1H, br s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (1H, br s), 6.96 (2H, br s), 6.70 (1H, br s), 2.53 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.37 (3H, s).
170		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-tert-butil-1H-indol-2-il)-metanona	413	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.55 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.64-7.58 (2H, br m), 1.63 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.99 (2H, br s), 2.53 (3H, d, J = 4.3 Hz), 1.35 (9H, s),
171		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona	399	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, br m), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 6.98 (2H, br s), 3.01-2.94 (1H, m), 2.53 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.7 Hz).
172		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-benloxi-1H-indol-2-il)-metanona	463	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.65-7.55 (2H, m), 7.49-7.47 (2H, m), 7.42-7.38 (3H, m), 7.33-7.29 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01-6.98 (3H, m), 5.12 (2H, s), 2.53 (3H, s).
173		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona	463	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.27 (1H, s), 7.62-7.88 (4H, m), 7.42 (2H, t, J = 10.4 Hz), 7.35-7.30 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 4.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (2H, d, J = 19.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.29 (2H, s), 2.53 (3H, s).
174		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona	417	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.66-7.55 (2H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.12 (1H, s), 6.94-6.91 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.53 (3H, s).

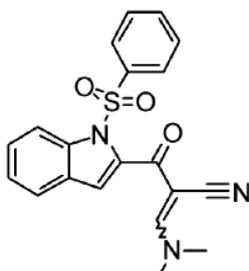
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
175		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-tert-butil-1H-indol-2-il)-metanona	413	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, brm), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 3.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 6.98 (2H, br s), 2.53 (3H, s), 1.35 (9H, s).
176		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona	443	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1.0H, br s), 12.38 (1.0H, br s), 8.22 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.38-7.28 (3.0H, m), 7.10-7.07 (2.0H, brm), 2.54 (3.0H, s).
177		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-metanona	449	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.68-7.55 (2H, br m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.53 (3H, s).
178		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona	403	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.30-7.26 (1H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 5.97 (1H, s), 2.53 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.52 (3H, s).
179		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-tert-butil-1H-indol-2-il)-metanona	413	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, br s), 11.76 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.63-7.58 (2H, br m), 7.42 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.97 (2H, br s), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.54 (1H, s), 1.51 (9H, s).
180		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-metil-1H-indol-2-il)-metanona	371	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, br s), 11.55 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 6.96 (2H, br s), 2.52 (3H, s), 2.38 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
181		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-etil-1H-indol-2-il)-metanona	385	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.56 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.60-7.58 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36-7.35 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 6.96 (2H, s), 2.69-2.66 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz).
182		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona	443	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1.0H, br s), 12.24 (1.0H, br s), 8.31 (1.0H, s), 7.82 (1.0H, d, J = 5.9 Hz), 7.73 (1.0H, d, J = 11.2 Hz), 7.65-7.54 (3.0H, m), 7.29 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.13-7.09 (2.0H, br m), 2.54 (3.0H, s).
183		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-4-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona	405	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.64 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, br m), 7.38 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.98 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 2.53 (3H, s).
184		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona	421,423	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, s), 11.65 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, br m), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.01 (2H, br s), 3.87 (3H, s), 2.53 (3H, s).
185		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona	421, 423	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.70 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.64-7.55 (2H, br m), 7.38 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.97 (2H, br s), 3.89 (3H, s), 2.53 (3H, s).
186		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-4-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona	415	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.43 (1.0H, s), 11.41 (2.0H, s), 8.27 (1.0H, s), 7.7-7.50 (3.0H, m), 7.38 (1.0H, s), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 6.95-6.90 (2.0H, m), 6.72 (1.0H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 4.62-4.56 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 1.31 (6.0H, d, J = 6.1 Hz).
187		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona	463	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.45 (1H, s), 11.52 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 7.57 (2H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.50-7.49 (2H, m), 7.42-7.39 (3H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.00-6.94 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 5.14 (2H, s), 2.53 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
188		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona	415	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47 (1.0H, br s), 11.69 (1.0H, br s), 8.23 (1.0H, s), 7.64-7.59 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.25-7.25 (1.0H, br m), 7.15 (1.0H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.04-6.97 (3.0H, m), 6.55 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 4.79-4.73 (1.0H, ml), 2.53 (3.0H, s), 1.38 (8.0H, d, J = 5.9 Hz).
189		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il)-metanona	415	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.44 (1H, s), 11.27 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, br m), 7.68-7.54 (1H, br m), 7.30-7.26 (1H, br m), 7.28 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, s), 6.97 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 6.87 (1H, s), 4.27-4.22 (4H, m), 2.53 (3H, s).
190		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4,6-di-tertbutil-1H-indol-2-il)-metanona	469	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.47(1.0H, br s), 11.61 (1.0H, br s), 8.19 (1.0H, s), 7.62 (2.0H, br s), 7.37 (1.0H, s), 7.32-7.28 (2.0H, m), 7.05 (1.0H, s), 6.96 (2.0H, br s), 2.53 (3.0H, s), 1.51 (9.0H, s), 1.34 (9.0H, s).
191		2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-carbonil]-1Hindol-4-carbonitrilo	382	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.44 (1.0H, s), 12.33 (1.0H, s), 8.36 (1.0H, s), 7.84 (1.0H, d, J = 8.2 Hz), 7.70-7.60 (3.0H, m), 7.45-7.35 (2.0H, m), 7.29 (1.0H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.06 (1.0H, m), 2.53 (3.0H, s).
192		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona	423	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 8.31 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, s), 7.60-7.59 (3H, m), 7.50-7.47 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J 0.8 Hz), Hzl, 7.09 (2H, br s), 2.53 (3H, s).
193		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona	467	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.31 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61-7.69 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.14 (2H, brv s), 2.53 (3H, s).
194		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona	403	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.48 (1H, s), 11.76 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.62-7.62 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.02 (2H, br s), 3.34 (3H, s), 2.54 (3H, s).

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	<sup>1</sup> H-RMN
195		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(5-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona	435	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-D6) δ: 12.46 (1H, br s), 12.30 (1H, b, s), 8.34-8.30 (1H, m), 8.33 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.72-7.68 (2H, m), 7.6 8-7.65 (1H, m), 7- 62-7.60 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.08 (2H, br s), 3.34 (3H, s), 2.54 (3H, s).
247		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-benzofurano-2-il-metanona	358	9.21 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (t, J= 8Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.17 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)
248		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-benzo[b]tiofen-2-il-metanona	374	12.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).
249		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-benzotiazol-2-il-metanona	375	8.83 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 2.73 (s, 3H).
250		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-fluorofenil)-metanona	336	7.85 (m, 4H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).
251		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(3-clorofenil)-metanona	352	7.77 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.24 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.03 (br s, 2H), 2.51 (m, 3H).
252		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-quinolin-3-il-metanona	369	9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.73 (t, J= 6.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).
253		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-quinolin-7-il-metanona	369	9.05 (m, 1H), 8.52 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 2.79 (s, 3H).
254		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-quinolin-6-il-metanona	369	9.02 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo (1083)



5 Se adicionó N,N-dimetilformamida dimetilacetal (620  $\mu$ l) a temperatura ambiente a una solución de tetrahidrofurano (THF) (8.5 ml) de 3-(1-benzenosulfonil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo (1.0 g, 3.08 mmol), y se agitó, durante diez minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el 2-(1-benzenosulfonil-1H-indol-2- carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo en bruto como un material amorfo de color amarillo. El producto en bruto obtenido se utilizó en reacciones posteriores sin purificación.

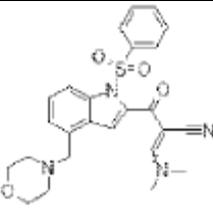
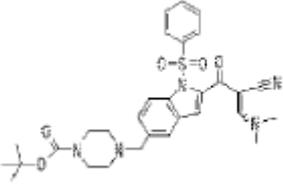
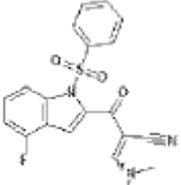
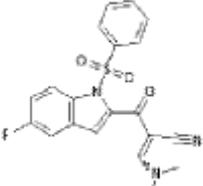
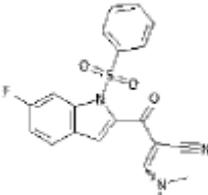
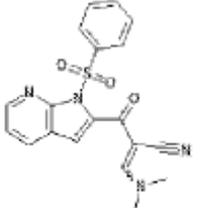
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 380 [(M+H)+]

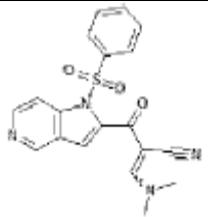
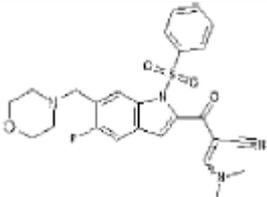
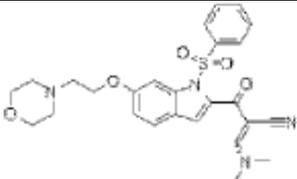
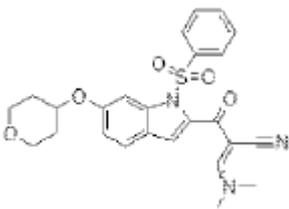
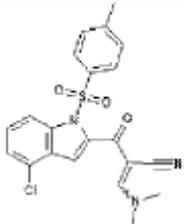
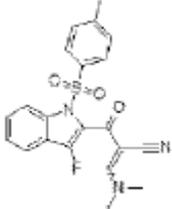
Los compuestos de los números 1084 a 1184, y 1528 a 1549 enumerados en la Tabla 9, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 2.

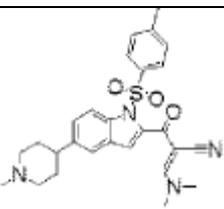
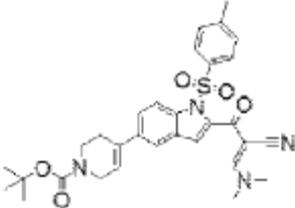
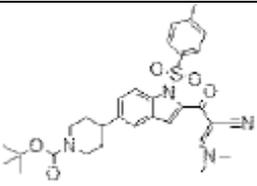
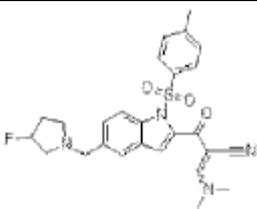
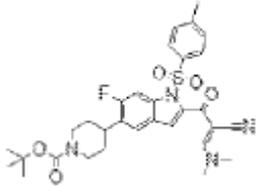
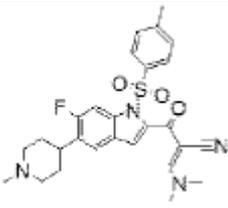
10

Tabla 9

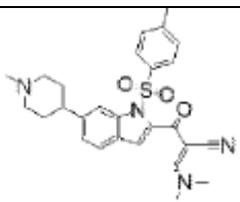
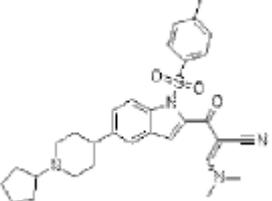
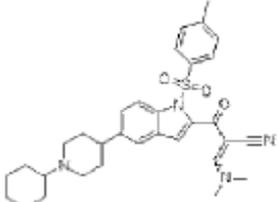
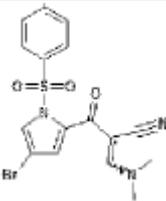
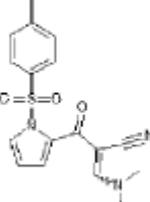
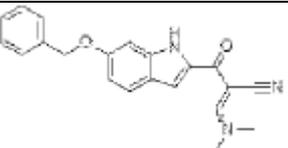
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1084		2-(1-benzenosulfonil-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	479
1085		2-(1-benzenosulfonil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	479
1086		2-(1-benzenosulfonil-4-morfolin-4-il-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	465

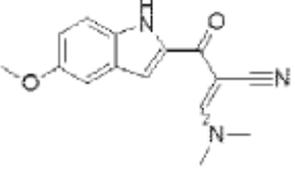
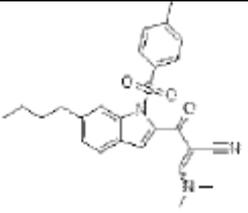
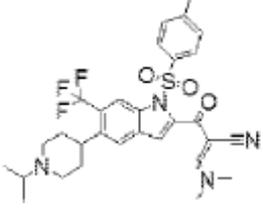
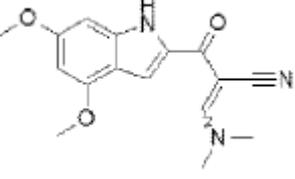
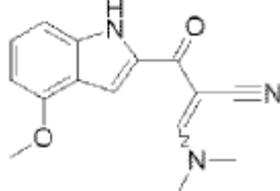
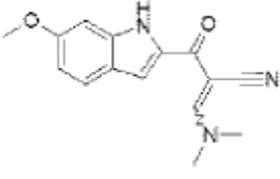
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1087		2-(1-benzenosulfonil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	479
1088		tert-butil éster del ácido 4-[1-benzenosulfonil-2-(2-ciano-3-dimetilamino-acriloil)-1H-indol-5-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico	578
1089		2-(1-benzenosulfonil-4-fluoro-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	398
1090		2-(1-benzenosulfonil-5-fluoro-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	398
1091		2-(1-benzenosulfonil-6-fluoro-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	398
1092		2-(1-benzenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina-2-carbonil)-3-dimetilamino -acrilonitrilo	381

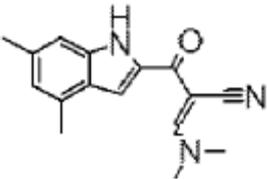
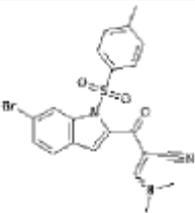
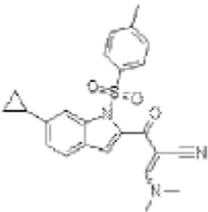
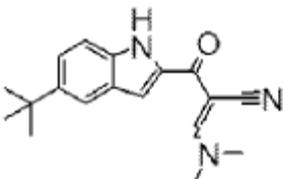
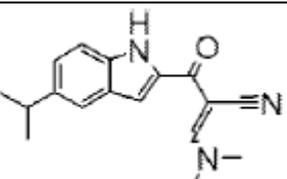
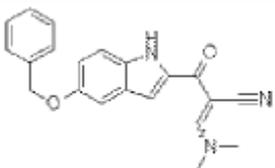
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1093		2-(1-benzenosulfonil-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbonil)-3-dimetilamino -acrilonitrilo	381
1094		2-(1-benzenosulfonil-5-floro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilaminoacrilonitrilo	497
1095		2-[1-benzenosulfonil-6-(2-morfolin-4-il -etoxi)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	509
1096		2-[1-benzenosulfonil-6-(tetrahidro-piran -4-iloxi)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	480
1097		2-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	428, 430
1098		3-dimetilamino-2-[3-fluoro-1-(tolueno -4- sulfonil)-1H-indol-2-carbonil] -acrilonitrilo	412

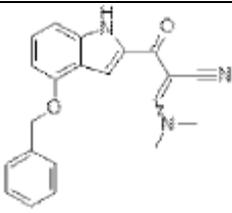
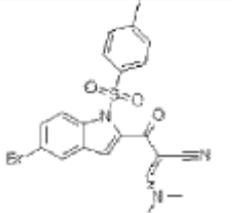
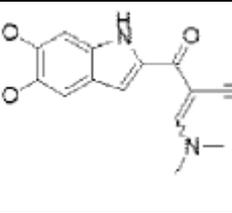
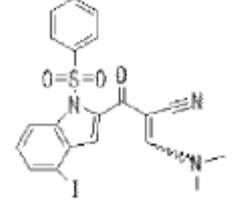
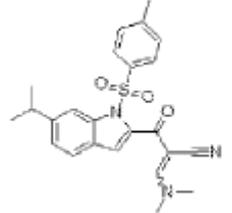
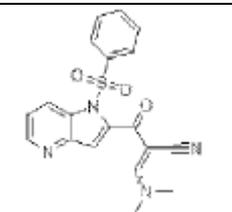
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1099		3-dimetilamino-2-[5-(1-metil-piperidin -4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol -2-carbonil]-acrilonitrilo	491
1100		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-3-dimetilamino-acriloil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-5-il] -3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico	575
1101		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-3-dimetilamino-acriloil) -1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-5-il]-piperidina-1-carboxílico	577
1102		3-dimetilamino-2-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonil] -acrilonitrilo	495
1103		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-3-dimetilamino-acriloil) -6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-5-il]-piperidina-1-carboxílico	595
1104		3-dimetilamino-2-[6-fluoro-5-(1-metil -piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol- 2-carbonil]-acrilonitrilo	509

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1105		2-[1-bencenosulfonil-6-(tert-butildifenil-silaniloximetil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	648
1106		3-dimetilamino-2-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	519
1107		3-dimetilamino-2-[6-fluoro-5-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	537
1108		2-(1-bencenosulfonil-6-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	522
1109		3-dimetilamino-2-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	524
1110		3-dimetilamino-2-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	495

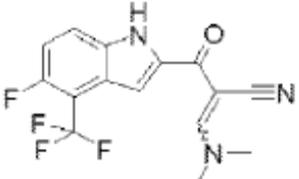
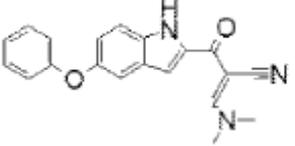
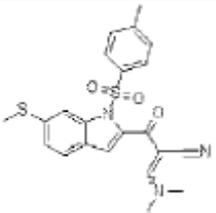
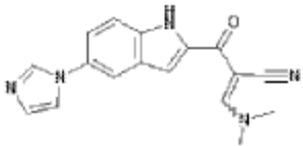
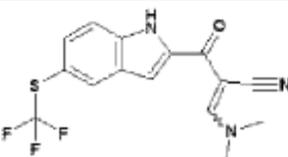
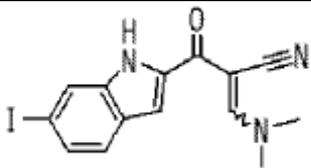
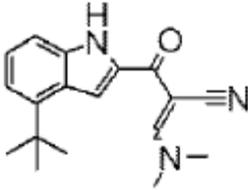
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1111		3-dimetilamino-2-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	491
1112		2-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	545
1113		2-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	559
1114		2-[4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	422, 424
1115		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonil]-acrilonitrilo	344
1116		2-(6-benciloxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	346

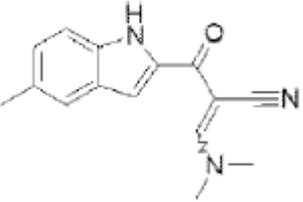
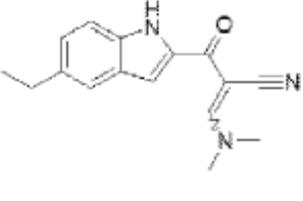
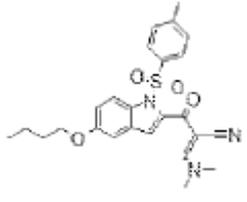
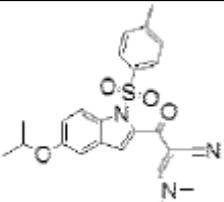
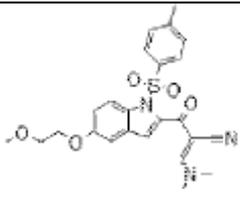
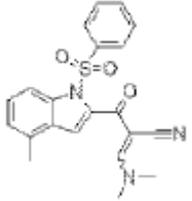
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1117		3-dimetilamino-2-(5-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	270
1118		2-[6-butil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	450
1119		3-dimetilamino-2-[5-(1-isopropyl-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	587
1120		2-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	300
1121		3-dimetilamino-2-(4-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	270
1122		3-dimetilamino-2-(6-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	270

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1123		3-dimetilamino-2-(4,6-dimetil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	268
1124		2-[6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	472, 474
1125		2-[6-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	434
1126		2-(5-tert-butil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	296
1127		3-dimetilamino-2-(5-isopropil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	282
1128		2-(5-benciloxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	346

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1129		2-(4-benciloxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	346
1130		2-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	472, 474
1131		2-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	300
1132		2-(1-bencenosulfonil-4-yodo-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	506
1133		3-dimetilamino-2-[6-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	436
1134		2-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	381

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1135		2-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	542, 542
1136		2-[6-bromo-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	490, 492
1137		3-dimetilamino-2-[6-piridin-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	471
1138		2-[5-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	434
1139		2-(6-tert-butil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	296
1140		3-dimetilamino-2-[6-piridazin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	472

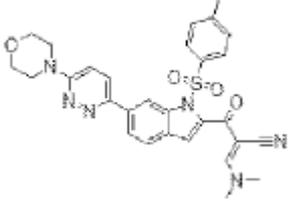
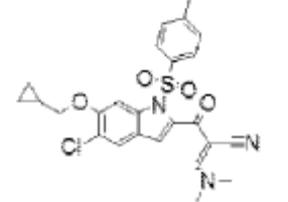
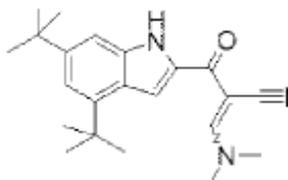
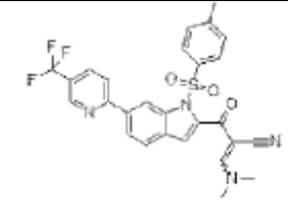
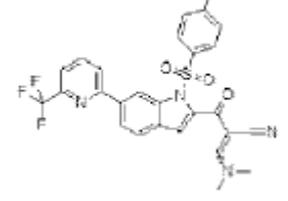
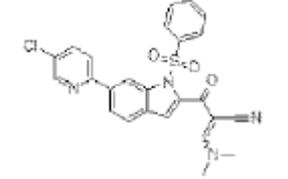
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1141		3-dimetilamino-2-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-carbonil) –acrilonitrilo	324 [MH]
1142		3-dimetilamino-2-(5-fenoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	332
1143		3-dimetilamino-2-[6-metilsulfanil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil] –acrilonitrilo	440
1144		3-dimetilamino-2-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	306
1145		3-dimetilamino-2-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	340
1146		3-dimetilamino-2-(6-yodo-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	M no detectado
1147		(2-(4-tert-butil-1H-indol-2-carbonil) -3-dimetilamino-acrilonitrilo	296

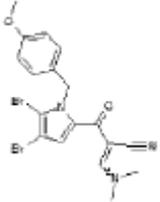
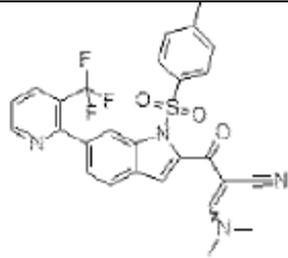
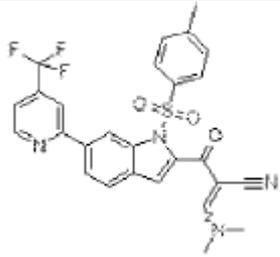
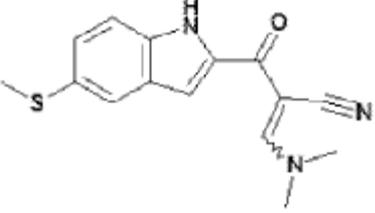
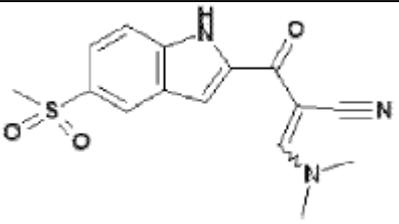
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1148		3-dimetilamino-2-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	254
1149		3-dimetilamino-2-(5-etil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	268
1150		2-[5-butoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	466
1151		3-dimetilamino-2-[5-isopropoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	452
1152		3-dimetilamino-2-[5-(2-metoxi-etoxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	467.99
1153		2-(1-bencenosulfonil-4-metil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	394

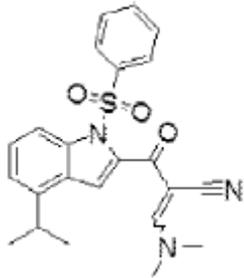
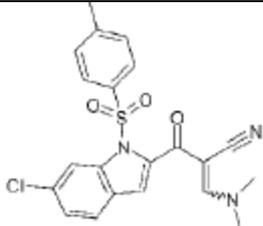
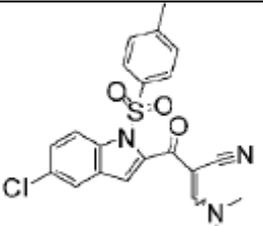
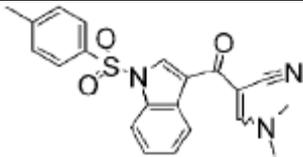
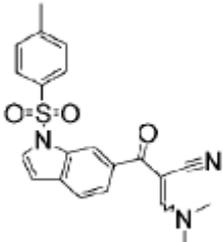
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1154		3-dimetilamino-2-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	324 [MH]
1155		3-dimetilamino-2-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	288
1156		2-[5-bencil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	484
1157		2-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	304, 306
1158		2-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	304, 306
1159		3-dimetilamino-2-(6-isopropoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	298
1160		2-(1-bencenosulfonil-4-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilaminoacrilonitrilo	476

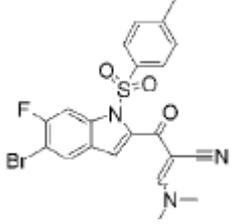
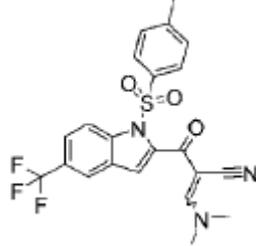
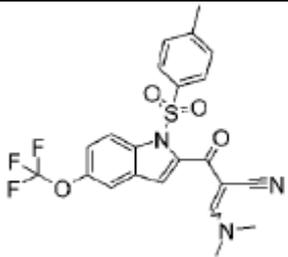
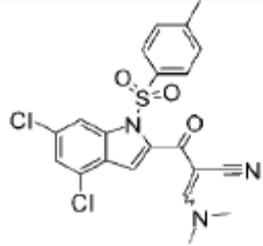
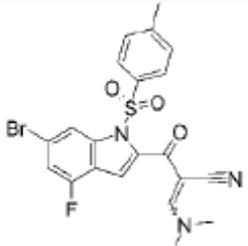
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1161		2-[5-bromo-6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	502, 504
1162		3-dimetilamino-2-[5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-carbonil]-acrilonitrilo	438
1163		2-(6-benciloxi-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	346
1164		2-[5-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	464
1165		3-dimetilamino-2-(4-isopropoxi-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	298
1166		2-(1-bencenosulfonil-4-bromo-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	458, 460

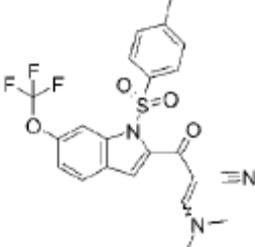
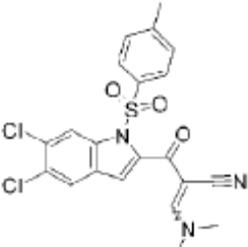
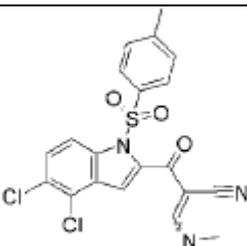
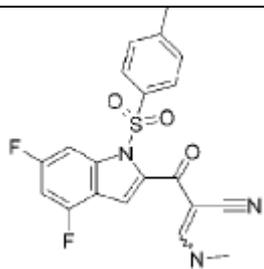
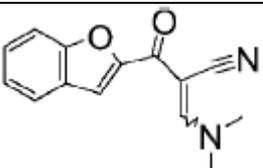
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1167		2-[2,2-difluoro-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	474
1168		2-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	505, 507
1169		3-dimetilamino-2-[6-(3-fluoropiridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	489
1170		3-dimetilamino-2-[6-metil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	408
1171		3-dimetilamino-2-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	489
1172		2-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	298

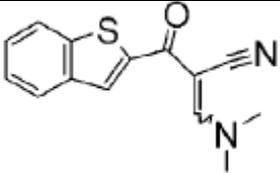
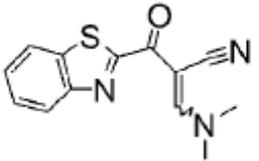
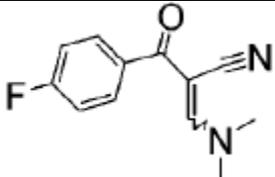
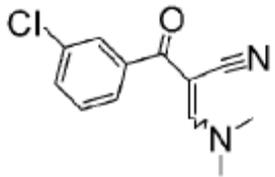
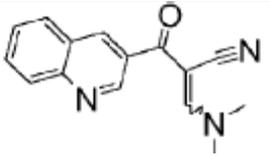
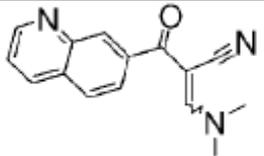
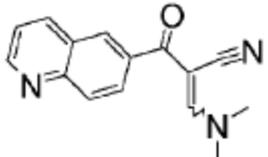
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1173		3-dimetilamino-2-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin- 3-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2- carbonil]-acrilonitrilo	557
1174		2-[5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4- sulfoni)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	498, 500
1175		2-(4,6-di-tert-butil-1H-indol-2-carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	352
1176		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-(5-trifluorometilpiridin -2-il)-1H-indol-2- carbonil]-acrilonitrilo	539
1177		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-(6-trifluorometil-piridin -2-il)-1H-indol-2- carbonil]-acrilonitrilo	539
1178		2-[6-(5-cloropiridin-2-il)-1-(tolueno -4-sulfonyl)- 1H-indol-2-carbonil] -3-dimetilaminoacrilonitrilo	505, 507

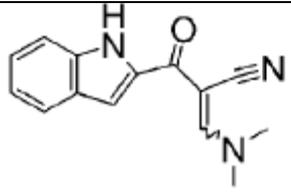
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1179		2-[4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	466, 468, 470
1180		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	539
1181		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	539
1182		3-dimetilamino-2-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	286
1183		3-dimetilamino-2-(5-metanosulfonilo-1H-indol-2-carbonil)-acrilonitrilo	318

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1184		2-(1-benzenosulfonil-4-isopropil-1H-indol-2- carbonil)-3-dimetilamino-acrilonitrilo	422
1528		2-[6-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	428
1529		2-[5-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilamino-acrilonitrilo	428
1530		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-carbonil]-acrilonitrilo	394
1531		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-carbonil]-acrilonitrilo	394

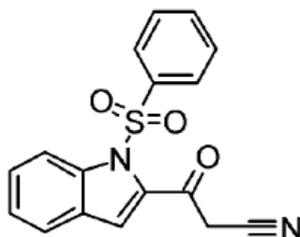
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1532		2-[5-bromo-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	490, 492
1533		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	462
1534		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil]-acrilonitrilo	478
1535		2-[4,6-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	462
1536		2-[6-bromo-4-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	490

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1537		3-dimetilamino-2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6- trifluorometoxi-1H-indol-2- carbonil]-acrilonitrilo	478
1538		2-[5,6-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol- 2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	462
1539		2-[4,5-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol- 2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	462
1540		2-[4,6-difluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol- 2-carbonil]-3-dimetilaminoacrilonitrilo	430
1541		2-(benzofurano-2-carbonil)-3-dimetilaminoacrilonitrilo	241

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1542		2-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-3- dimetilamino-acrilonitrilo	257
1543		2-(benzotiazol-2-carbonil)-3- dimetilamino-acrilonitrilo	258
1544		3-dimetilamino-2-(4-fluorobenzoil)- acrilonitrilo	219
1545		2-(3-cloro-benzoil)-3-dimetilaminoacrilonitrilo	235
1546		3-dimetilamino-2-(quinolina-3-carbonil)-acrilonitrilo	252
1547		3-dimetilamino-2-(quinolina-7- carbonil)-acrilonitrilo	252
1548		3-dimetilamino-2-(quinolina-6- carbonil)-acrilonitrilo	252

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1549		3-dimetilamino-2-(1H-indol-2- carbonil)-acrilonitrilo	240

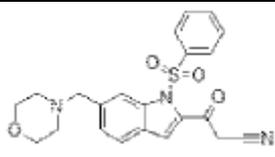
Etapa 3: Síntesis del 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo (1185)

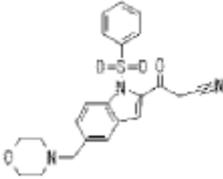
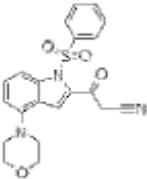
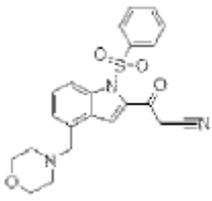
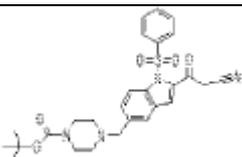
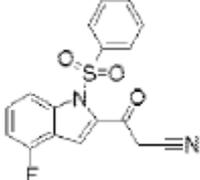
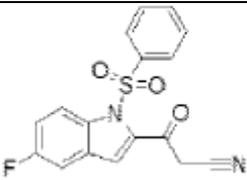
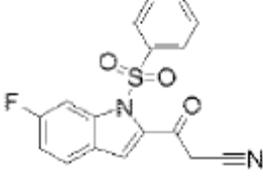


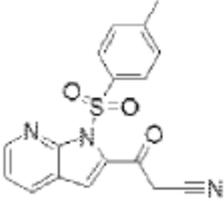
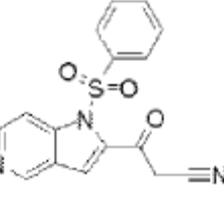
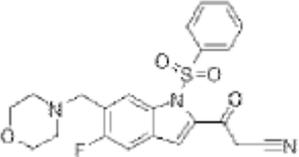
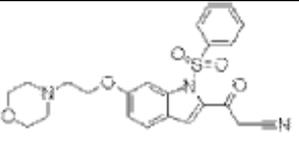
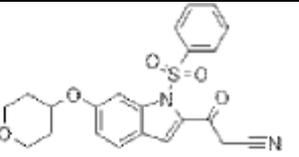
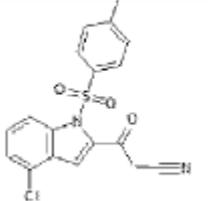
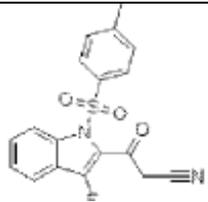
- 5 Se adicionó acetonitrilo (10.6 g, 0.202 mol) a una solución en tetrahidrofurano (THF) (135 ml) del éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil- 1H-indol-2-carboxílico (33.4 g, 0.101 mol), y se enfrió a -78°C. Una solución en tetrahidrofurano (THF) de litio bis(trimetilsilil) amida 1 M (213 ml, 0.213 mol) se adicionó gota a gota a esta, y se agitó, durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada (83 ml) de cloruro de amonio se adicionó a la mezcla de reacción, y se agitó, durante 10 minutos. Se adicionó agua (50 ml) a la mezcla y se calentó a temperatura ambiente.
- 10 El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con etanol para dar el 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo (47.3 g, 70%).
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.12 (1.0H, dq, J = 8.5, 0.8 Hz), 7.79-7.76(2.0H,m), 7.56-7.48 (3.0H, m), 7.42-7.38 (2.0H, m), 7.32-7.28 (1.0H, m), 7.20 (1.0H, d, J = 0.8 Hz), 4.16 (2.0H, s) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 325 [(M+H)+]

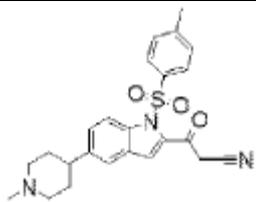
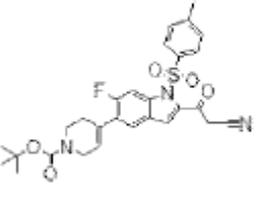
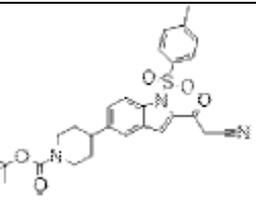
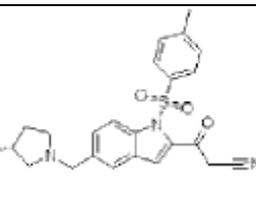
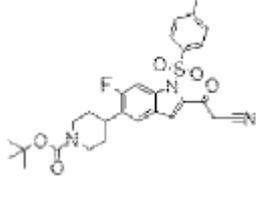
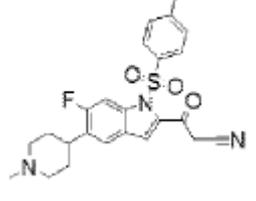
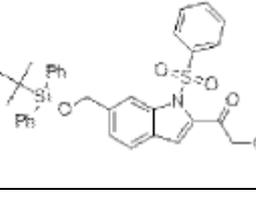
Los compuestos de los números 1186 a 1284, y 1550 a 1571 enumerados en la Tabla 10, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 3.

Tabla 10

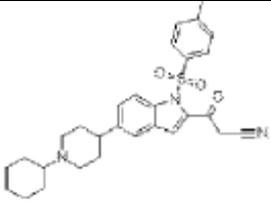
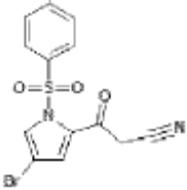
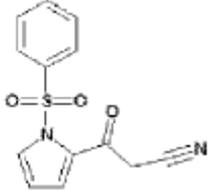
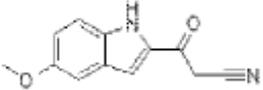
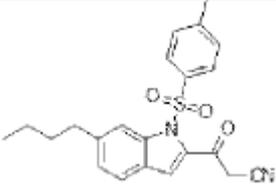
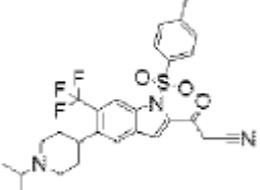
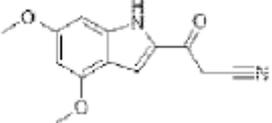
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1186		3-(1-bencenosulfonil-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	424

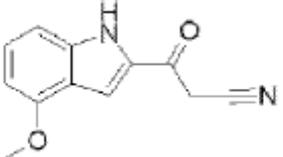
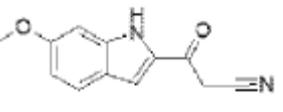
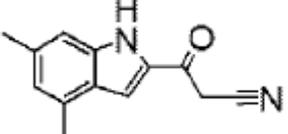
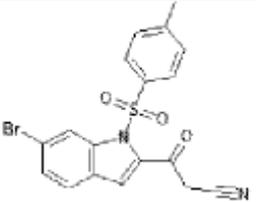
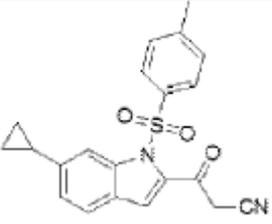
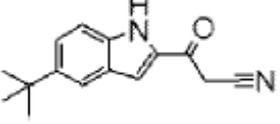
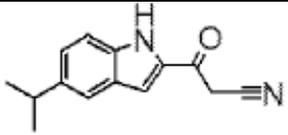
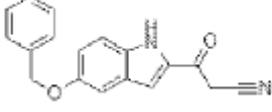
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1187		3-(1-benzenosulfonil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	424
1188		3-(1-benzenosulfonil-4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	410
1189		3-(1-benzenosulfonil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	424
1190		tert-butil éster del ácido 4-[1-benzenosulfonil-2-(2-cianoacetil)-1H-indol-5-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico	523
1191		3-(1-benzenosulfonil-4-fluoro-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	343
1192		3-(1-benzenosulfonil-5-fluoro-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	343
1193		3-(1-benzenosulfonil-6-fluoro-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	343

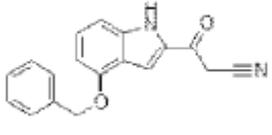
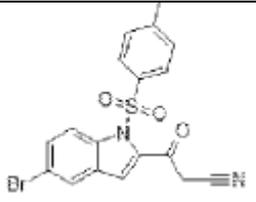
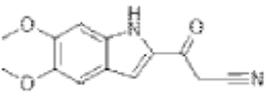
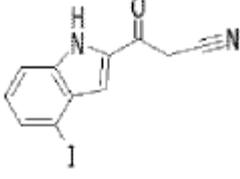
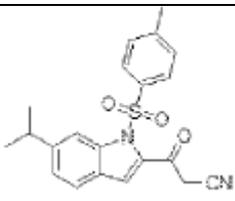
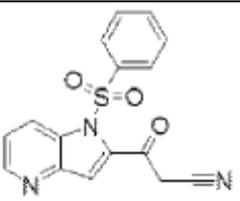
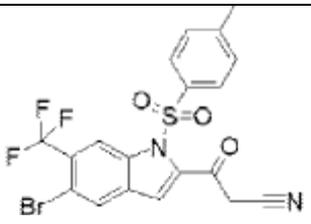
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1194		3-(1-benzenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3-oxo-propionitrilo	340
1195		3-(1-benzenosulfonil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-3-oxo-propionitrilo	326
1196		3-(1-benzenosulfonil-5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	442
1197		3-[1-benzenosulfonil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	454
1198		3-[1-benzenosulfonil-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	425
1199		3-[4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	373, 375
1200		3-[3-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	357

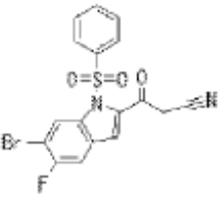
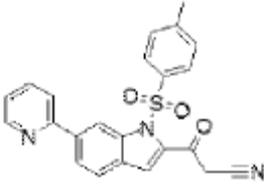
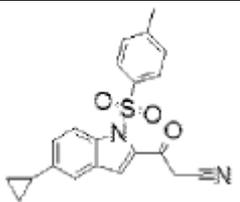
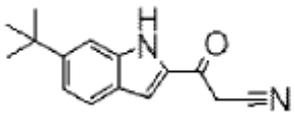
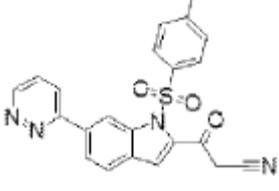
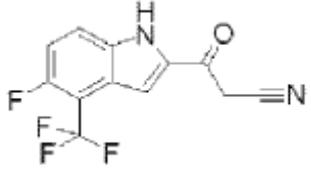
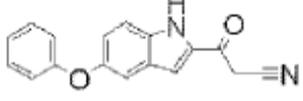
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1201		3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	436
1202		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-acetil)-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico	538
1203		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-acetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-il]-piperidina-1-carboxílico	466 [MtBu]
1204		3-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	440
1205		tert-butil éster del ácido 4-[2-(2-ciano-acetil)-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-il]-piperidina-1-carboxílico	540
1206		3-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	454
1207		3-[1-bencenosulfonil-6-(tert-butil-difenilsilaniloximetil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	593

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1208		3-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	64
1209		3-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	482
1210		3-{1-bencenosulfonil-6-[2-(4-metil-piperadin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-3-oxo-propionitrilo	467
1211		3-[6-fluoro-5-(4-metil-piperadin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	469
1212		3-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	440
1213		3-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	436
1214		3-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	490

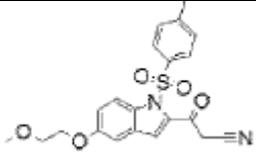
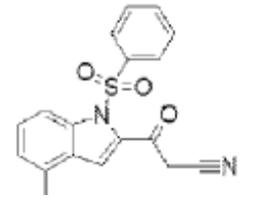
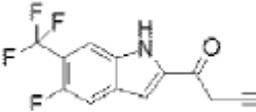
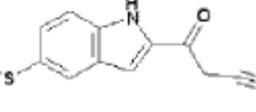
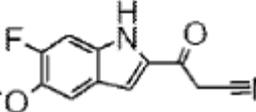
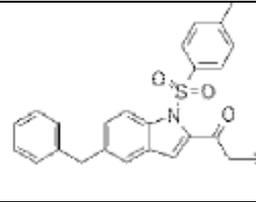
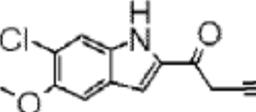
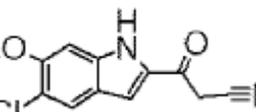
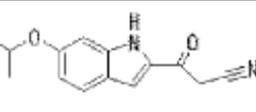
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1215		3-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	504
1216		3-[4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	367, 369
1217		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-propionitrilo	289
1218		3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	215
1219		3-[6-butil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	395
1220		3-[5-(1-isopropil-pipendin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-3-oxopropionitrilo	632
1221		3-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	245

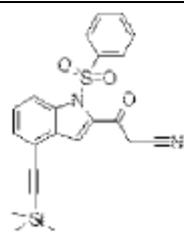
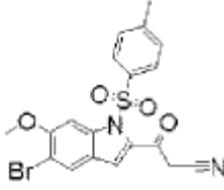
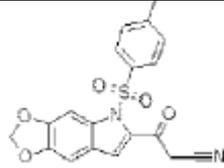
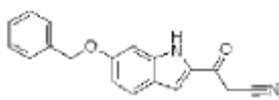
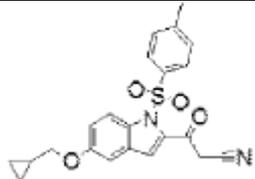
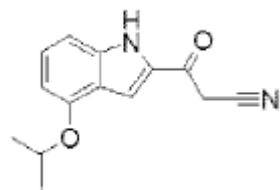
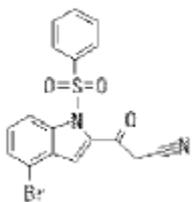
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1222		3-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	215
1223		3-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	215
1224		3-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	213
1225		3-[6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	417, 449
1226		3-[6-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	379
1227		3-(5-tert-butil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	241
1228		3-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	227
1229		3-(5-benciloxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	291

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1230		3-(4-beniloxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	291
1231		3-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -3 -oxo-propionitrilo	417, 419
1232		3-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	245
1233		3-(4-yodo-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	309 [MH]
1234		3-[6-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	381
1235		3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol [3,2-b]piridin-2-il)-3-oxo-propionitrilo	326
1236		3-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	483, 485 [MH]

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1237		3-[6-bromo-5-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	435, 437
1238		3-oxo-3-[6-piridin-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	416
1239		3-[5-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	379
1240		3-(6-tert-butil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	241
1241		3-oxo-3-[6-piridazin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	417
1242		3-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-3-oxopropionitrilo	269 [MH]
1243		3-oxo-3-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-propionitrilo	277

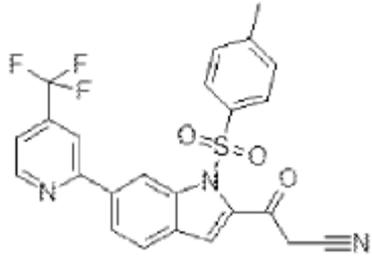
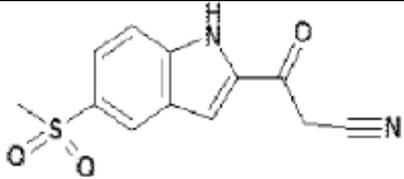
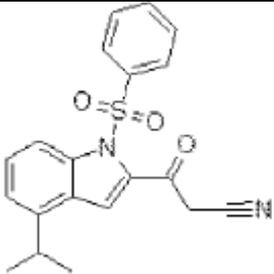
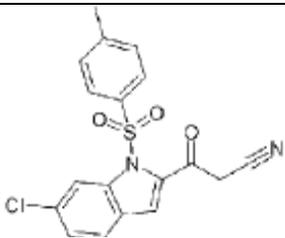
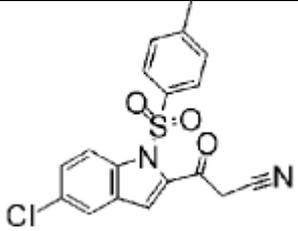
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1244		3-[6-metilsulfanil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	385
12456		3-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	251
1246		3-oxo-3-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-propionitrilo	285
1247		3-(4-tert-butil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	241
1248		3-(5-metil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	199
1249		3-(5-etil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	213
1250		3-[5-butoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	411
1251		3-[5-isopropoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	397

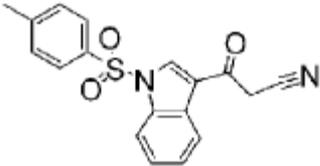
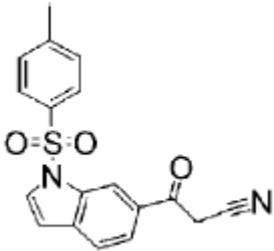
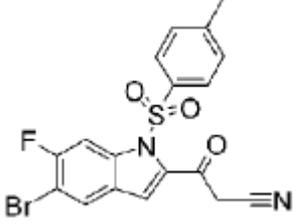
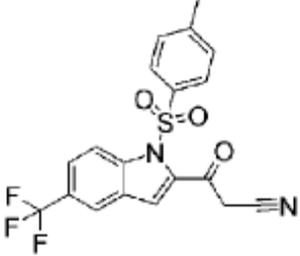
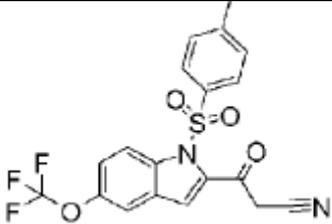
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1252		3-[5-(2-metoxi-etoxi)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	413
1253		3-(1-bencenosulfonyl-4-metil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	337 [MH]
1254		3-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	269 [MH]
1255		3-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	231
1256		3-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	233
1257		3-[5-bencil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	429
1258		3-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	249, 251
1259		3-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	249, 251
1260		3-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	243

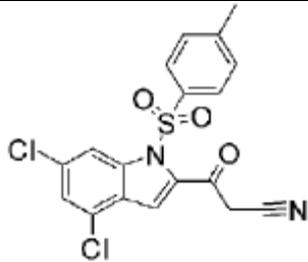
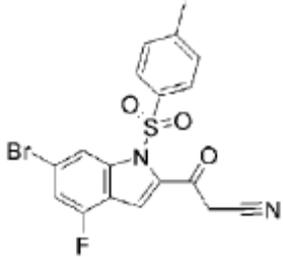
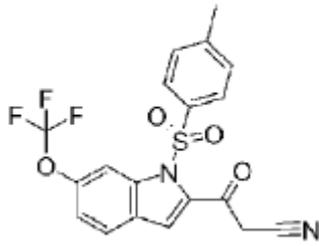
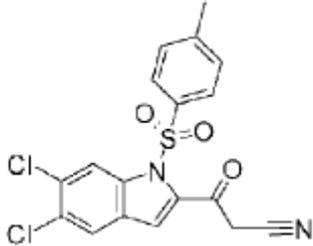
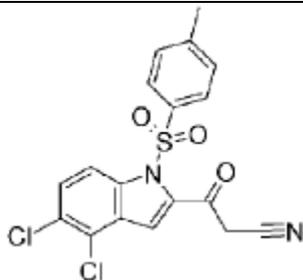
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1261		3-(1-benzenosulfonil-4-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	421
1262		3-[5-bromo-6-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	447, 449
1263		3-oxo-3-[5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-propionitrilo	383
1264		3-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	291
1265		3-[5-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	409
1266		3-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	243
1267		3-(1-benzenosulfonil-4-bromo-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	403, 405

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1268		3-[2,2-difluoro-5-(toluene-4-sulfonyl)- [1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-yl]-3-oxo-propionitrilo	-5H- 419
1269		3-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1-(toluene-4-sulfonyl)- indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	1H- 450, 452
1270		3-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1-(toluene-4-sulfonyl)- indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	1H- 434
1271		3-[6-metil-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3- oxo-propionitrilo	353
1272		3-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-(toluene-4-sulfonyl)- indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	1H- 434
1273		3-[2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f] indol-7-il)-3- oxo-propionitrilo	243
1274		3-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1-(toluene-4- sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	502

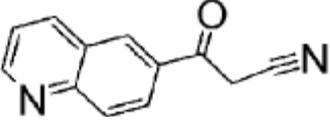
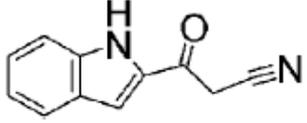
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1275		3-[5-(4-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il)]-3-oxo-propionitrilo	443, 445
1276		3-(4,6-di-tert-butil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	352
1277		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	484
1278		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	484
1279		3-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	450, 452
1280		3-[4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	411, 413, 415
1281		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	484

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1282		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-1H-indol-2-il]-propionitrilo	484
1283		3-(5-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)oxopropionitrilo	-3- 263
1284		3-(1-bencenosulfonil-4-isopropil-1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	367
1550		3-[6-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	373
1551		3-[5-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	373

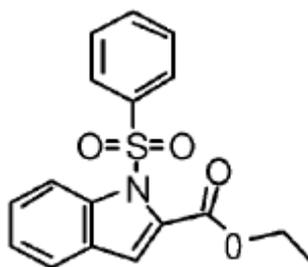
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1552		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-propionitrilo	339
1553		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-propionitrilo	339
1554		3-[5-bromo-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-3-oxo-propionitrilo	435
1555		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometil-1H-indol-2-il]-propionitrilo	407
1556		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il]-propionitrilo	423

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1557		3-[4,6-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrilo	407
1558		3-[6-bromo-4-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrilo	435
1559		3-oxo-3-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometoxi-1H-indol-2-yl]-propionitrilo	423
1560		3-[5,6-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrilo	407
1561		3-[4,5-dicloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrilo	407

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1562		3-[4,6-difluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-yl]-3-oxo-propionitrilo	375
1563		3-benzofurano-2-il-3-oxo-propionitrilo	186
1564		3-benzo[b]tiofen-2-il-3-oxo-propionitrilo	202
1565		3-benzotiazol-2-il-3-oxo-propionitrilo	203
1566		3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propionitrilo	164
1567		3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propionitrilo	180
1568		3-oxo-3-quinolin-3-il-propionitrilo	197
1569		3-oxo-3-quinolin-7-il-propionitrilo	197

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1570		3-oxo-3-quinolin-6-il-propionitrilo	197
1571		3-(1H-indol-2-il)-3-oxo-propionitrilo	185

Etapa 4: Síntesis del éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-2-carboxílico (1285)



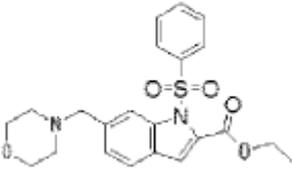
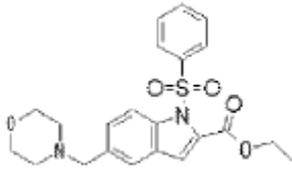
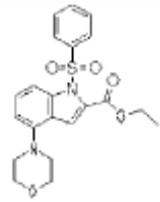
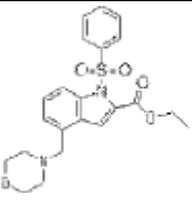
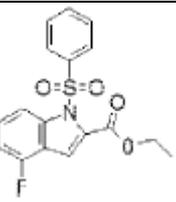
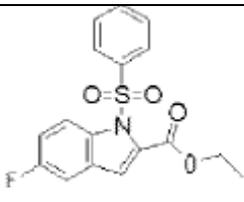
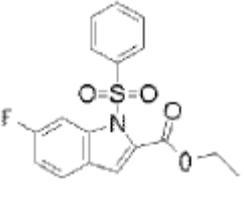
5 Con enfriamiento en hielo, una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (70 ml) del éster etílico del ácido 1H-indol-2-carboxílico (45 g, 0.238 mol) se adicionó gota a gota a una solución de hidruro de sodio al 50% (13.7 g, 0.286 mol) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (90 ml). Después de una hora y media de agitación con enfriamiento en hielo, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y a continuación se agitó, durante una hora. Después de enfriar en hielo, una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra de cloruro de bencenosulfonilo (50.4 g) se adicionó gota a gota, y la mezcla resultante se agitó, durante una hora. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción, y a continuación se le adicionó agua. La mezcla se agitó, durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se lavó con agua y a continuación con n-hexano. El sólido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil- 1H-indol-2-carboxílico en bruto. El producto en bruto obtenido se recrystalizó (acetato de etilo/hexano) para dar el éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil- 1H-indol-2-carboxílico (68.9 g, 79%).

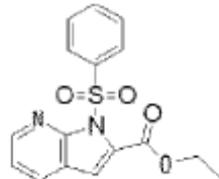
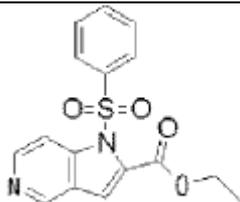
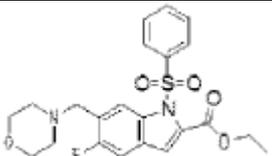
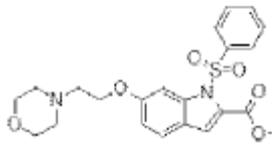
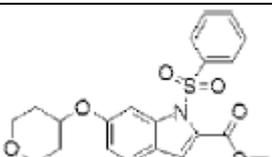
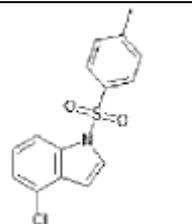
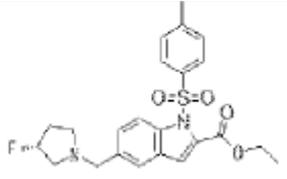
20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.60-7.52 (2H, m), 7.51-7.40 (3H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 7.17 (1H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz)

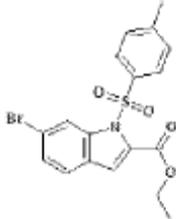
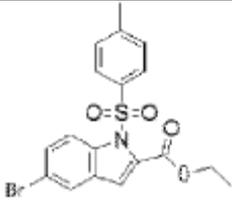
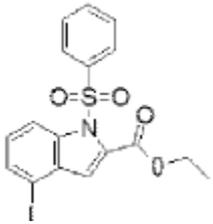
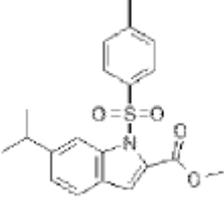
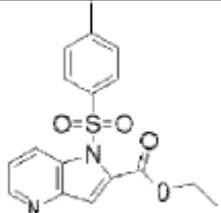
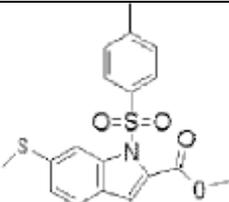
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 330 [(M+H)+]

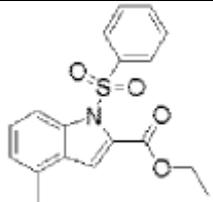
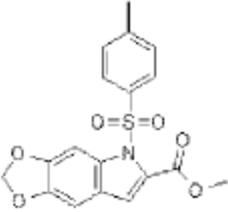
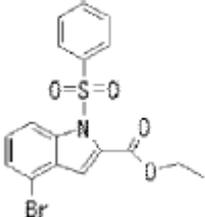
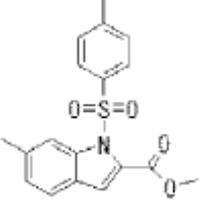
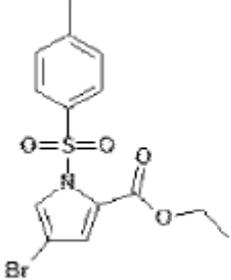
Los compuestos de los números 1286 a 1312 enumerados en la Tabla 11, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 4.

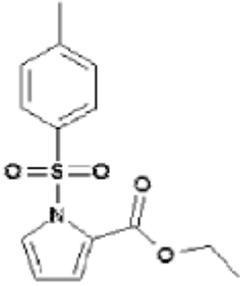
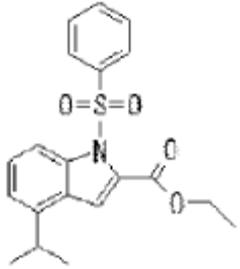
Tabla 11

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1286		éster etílico del ácido 6-morfolin-4-ilmetil-1-(bencenosulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	429
1287		éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-1-(bencenosulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	429
1288		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-il-1H-indol-2-carboxílico	415
1289		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico	429
1290		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-fluoro-1H-indol-2-carboxílico	348
1291		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico	348
1292		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico	348

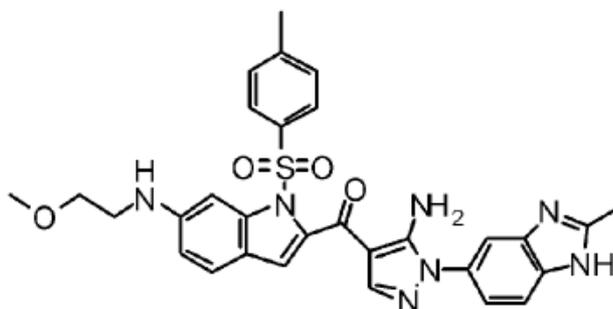
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1293		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2- carboxílico	331
1294		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2- carboxílico	331
1295		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil- 1H-indol -2-carboxílico	447
1296		éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-6-(2-morfolin -4-il-etoxi)-1H-indol- 2-carboxílico	445
1297		éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-1H-indol- 2-carboxílico	416
1298		4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol	306, 308
1299		éster etílico del ácido 5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4- sulfonil) -1H-indol-2-carboxílico	445

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1300		éster etílico del ácido 6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2- carboxílico	422, 424
1301		éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2- carboxílico	422,424
1302		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-4-yodo-1H-indol-2- carboxílico	456
1303		éster metílico del ácido 6-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2- carboxílico	372
1304		éster etílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrolo [3,2-b]piridina-2- carboxílico	345
1305		éster metílico del ácido 6-metilsulfanil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2- carboxílico	376

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1306		éster metílico del ácido 4-metil-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2- carboxílico	344
1307		éster metílico del ácido 5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6- carboxílico	374
1308		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-bromo-1H-indol-2-carboxílico	408,410
1309		éster metílico del ácido 6-metil-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2- carboxílico	344
1310		éster etílico del ácido 4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-carboxílico	372,374

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1311		éster etílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol -2-carboxílico	294
1312		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-4-isopropil-1H-indol-2-carboxílico	372

Etapa 5: Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona (1313)



5

Se disolvieron yoduro de cobre (I) (16 mg, 0.086 mmol), L-prolina (37 mg, 0.32 mmol), y [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona (104 mg) en dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro, y a continuación se le adicionaron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (49  $\mu$ l) y 2-metoxietilamina (43  $\mu$ l). La mezcla se calentó a 80°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionó agua de amoníaco al 25%. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el desecante se eliminó por filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (diclorometano/metanol = 100/5) utilizando una pequeña cantidad de sílica gel para dar el producto en bruto de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona. El producto en bruto obtenido se utilizó en reacciones posteriores sin purificación.

10

15

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 584 [(M+H)+]

20

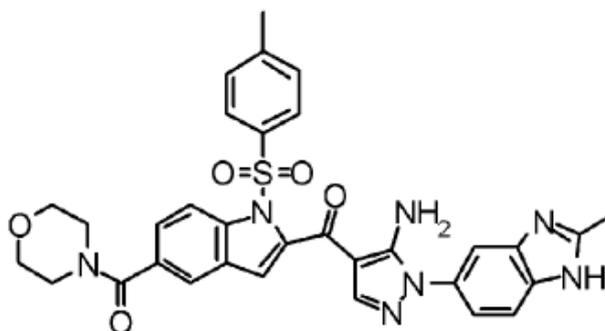
Los compuestos de los números 1314 a 1320 enumerados en la Tabla 12, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 5.

Tabla 12

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1314		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	639
1315		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	639
1316		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	584
1317		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	600
1318		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	631

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1319		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	596
1320		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-il-1H-indol-2-carboxílico	415

Etapa 6: Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] metanona (1321)



5

El ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-carboxílico (113 mg) se disolvió en agua (5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (10 ml), y a continuación, se le adicionaron morfolina (53.5  $\mu$ l) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (WSC-HCl) (43 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano = 0/100 a 17/100) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] metanona (59 mg).

10

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 12.49 (1.0H, d, J = 9.3 Hz), 8.08 (3.0H, m), 7.82-7.74 (2.0H, m), 7.70-7.64 (1.0H, m), 7.58 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.53-7.42 (3.0H, m), 7.35-7.25 (2.0H, m), 7.13-6.89 (2.0H, m), 3.69-3.51 (4.0H, m), 3.40-3.28 (4.0H, m), 2.54 (3.0H, s), 2.38 (3.0H, s) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 624 [(M+H)+]

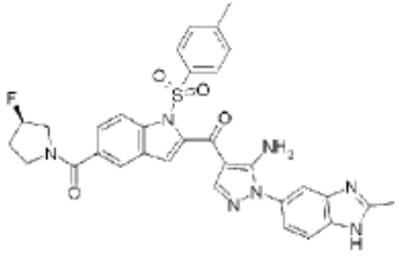
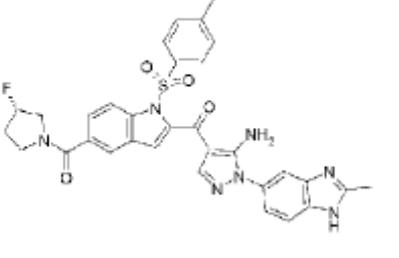
15

Los compuestos de los números 1322 a 1326, 1572 a 1579 enumerados en la Tabla 13, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 6.

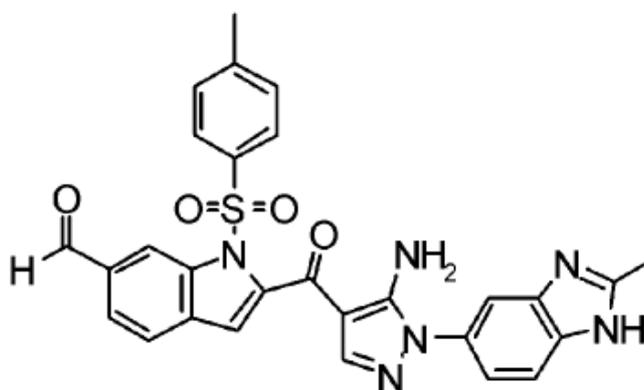
Tabla 13

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1322		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(4-metilpiperadina-1-carbonil) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	637
1323		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(piperadina-1-carbonil)-1-(tolueno- 4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	623
1324		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	658
1325		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(3,3-difluoro-piperidina-1-carbonil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	658
1326		(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol- 5-carboxílico	636
1572		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	644

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1573		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	652
1574		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	705
1575		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona	705
1576		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	667
1577		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	680

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1578		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	626
1579		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	626

Etapa 7: Síntesis de 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-6-carbaldehído (1327)



5

En un recipiente a prueba de presión, se disolvieron acetato de paladio (1.0 mg, 0.0044 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1.8 mg, 0.0044 mmol), [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona (100 mg, 0.16 mmol), y carbonato de sodio (18 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (0.22 ml). Después se adicionó trietilsilano (52  $\mu$ l, 0.33 mmol), el aire dentro del recipiente se reemplazó con monóxido de carbono. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60°C con agitación bajo presión con monóxido de carbono (3 atm), durante 24 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la presión se liberó a presión ambiental. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. El carbonato de sodio se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol = 100/5) para dar el 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-6-carbaldehído como un sólido de color amarillo (80 mg, 85%).

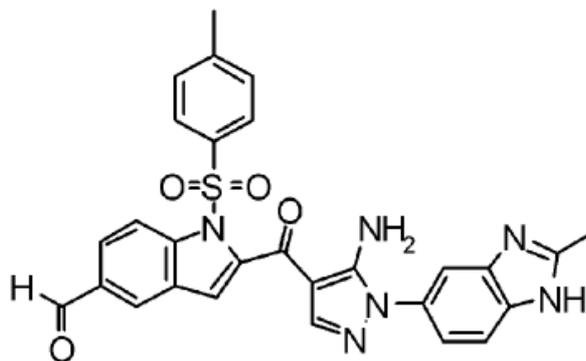
10

15

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.14 (1.0H, s), 9.81-9.40 (1.0H, brm), 8.61 (1.0H, d, J = 3.9 Hz), 8.09 (2.0H, d, J = 7.3 Hz), 7.86-7.72 (4.0H, m), 7.52-7.30 (4.0H, m), 7.02 (1.0H, s), 6.07 (1.0H, brs), 6.04 (1.0H, brs), 2.67 (3.0H, s), 2.40 (3.0H, s)

20 ESI (LC-MS modo positivo) m/z 539 [(M+H)+]

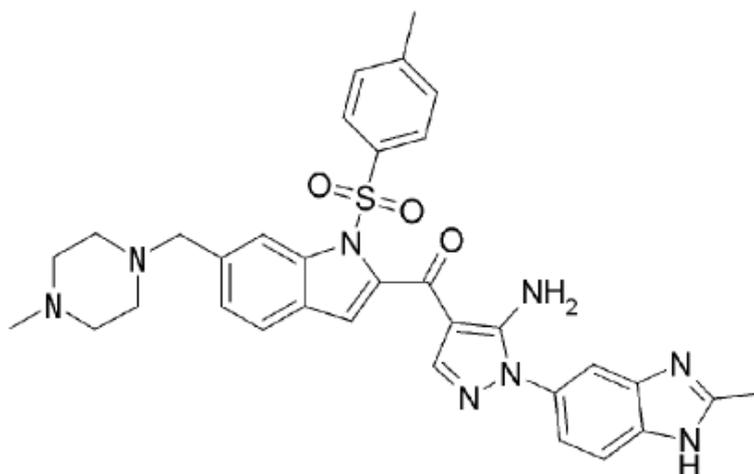
Síntesis de 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-5-carbaldehído (1328)



2-[5-Amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-5-carbaldehído se sintetizó por el mismo método como en la Etapa 7.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 539 [(M+H)+]

- 5 Etapa 8: Síntesis de 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbaldehído (1329)



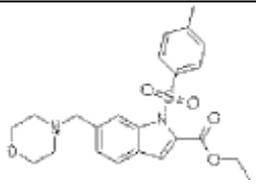
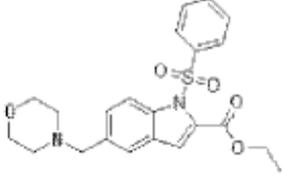
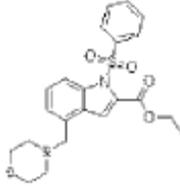
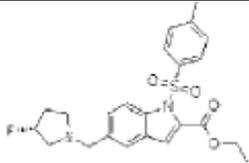
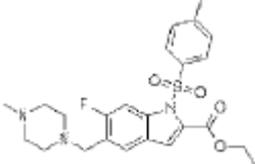
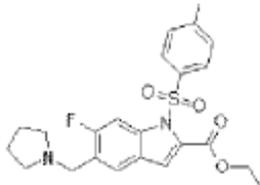
- 10 Se disolvieron el 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-carbaldehído (29 mg, 0.054 mmol), 1-metilpiperazina (7  $\mu$ l, 0.066 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0.083 mmol) en diclorometano anhidro (0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 14 horas. Se adicionó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración.
- 15 El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol = 100/15) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona como un sólido de color amarillo (29 mg, 86%).

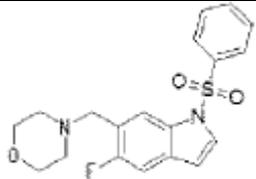
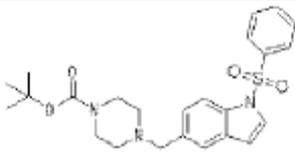
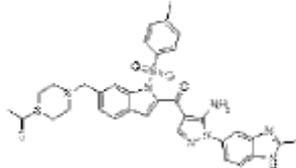
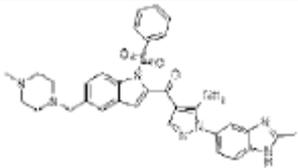
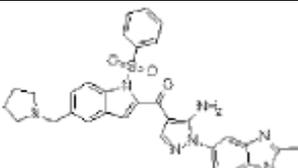
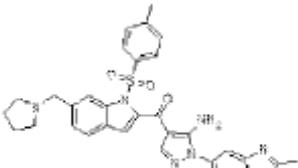
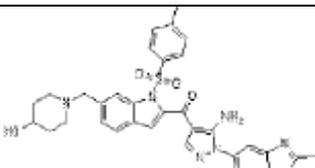
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 623 [(M+H)+]

- 20 Los compuestos de los números 1330 a 1358 enumerados en la Tabla 14, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 8.

Tabla 14

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z

1330		éster etílico del ácido 6-morfolin-4-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-carboxílico	443
1331		éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-1-bencenosulfonil-1H-indol- 2-carboxílico	429
1332		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-morfolin-4-ilmetil- 1H-indol- 2-carboxílico	429
1333		éster etílico del ácido 5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4- sulfonil) -1H-indol-2-carboxílico	445
1334		éster etílico del ácido 6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1-(tolueno- 4-sulfonil) -1H-indol-2-carboxílico	474
1335		éster etílico del ácido 6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-carboxílico	445

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1336		1-benzenosulfonil-5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil- 1H-indol	375
1337		tert-butil éster del ácido 4-(1-benzenosulfonil-1H-indol-5-ilmetil)-piperadin-1-carboxílico	456
1338		1-(4-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-ilmetil]-piperazin-1-il)-etanona	651
1339		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-benzenosulfonil-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	609
1340		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-benzenosulfonil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona	580
1341		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	594
1342		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	624

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1343		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[6-piperadin-1-ilmetil]-1-(tolueno -4- sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	609
1344		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-((R)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) - 1H-indol-2-il]-metanona	624
1345		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	612
1346		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)- 1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	622
1347		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	626
1348		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il] -[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il] -metanona	644

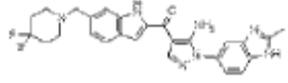
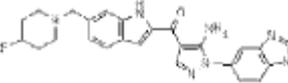
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1349		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	626
1350		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	644
1351		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	626
1352		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-[[bis-(2-metoxi-etil)-amino] -metil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	656
1353		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[5-(3,3 -difluoro-pirrolidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	630
1354		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -{6-[(metil-prop-2-inil-amino) -metil]- 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il}-metanona	592

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1355		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3,3 -difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	630
1356		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	622
1357		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil) -1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	644
1358		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il] -[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)- 1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona	624

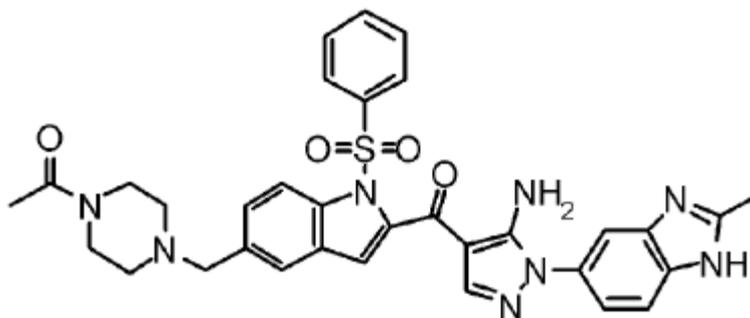
**[Ejemplos 196 y 197]**

5 Los compuestos de los Ejemplos 196 y 197 enumerados en la Tabla 15, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 8.

Tabla 15

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	RMN
196		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	490	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.46 (1.0H, s), 11.65 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.64 (3.0H, m), 7.42 (2.0H, t, J = 2.4 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.07 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.00 (2.0H, m), 3.64 (3.0H, s), 2.55-2.48 (4.2H, m), 2.54 (2.5H, s), 2.01-1.91 (4.2H, m).
197		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona	472	1H-RMN (DMSO-D6) $\delta$ : 12.46 (1.0H, s), 11.63 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, s), 7.62 (3.0H, m), 7.41 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 7.30 (1.0H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.05 (1.0H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.00 (2H, m), 4.69 (1.0H, m), 3.56 (2.0H, s), 2.60-2.50 (2.0H, m), 2.54 (3H, s), 2.37-2.26 (2.0H, m), 1.94-1.78 (2.0H, m), 1.78-1.65 (2.0H, m).

Etapas 9: Síntesis de 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-bencenosulfonil-1-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona (1359)



5

La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona (103 mg) se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) que contiene diclorometano (20 ml) y metanol (3 ml), y se enfrió a 0°C. A continuación, se le adicionó acetil cloruro (326  $\mu$ l) en tres partes, y se agitó, durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano = 0/100 a 10/100) para dar la 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-bencenosulfonil-1-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona (32 mg).

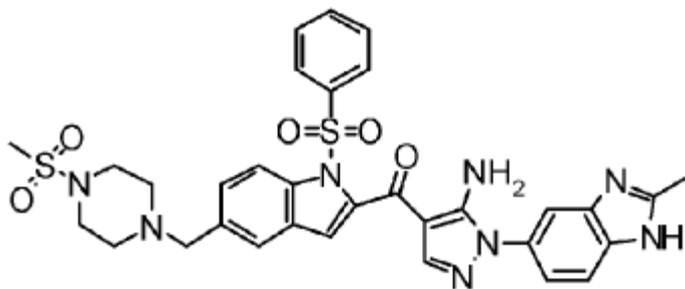
10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.18-8.14 (2.0H, m), 8.05 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1.1H, s), 7.60-7.56 (1.0H, m), 7.50 (3.0H, m), 7.40 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.35 (1.0H, m), 6.98 (1.0H, s), 6.03 (2.0H, m), 3.62 (2.0H, t, J = 5.0 Hz), 3.58 (2.0H, s), 3.45 (2.0H, t, J = 5.0 Hz), 2.64 (3.0H, s), 2.42 (4.0H, m), 2.07 (3.0H, s)

15

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 637 [(M+H)+]

Etapas 10: Síntesis de 5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona (1360)

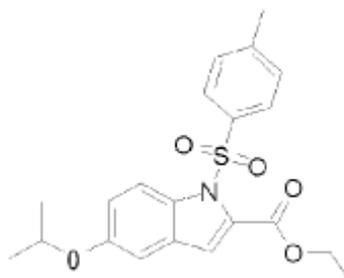


La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piperazin-1-ilmetil 1-1H-indol-2-il]-metanona (94 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), y se enfrió a 0°C. A continuación se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (94 µl) y se agitó a 0°C, durante 1.5 horas. A continuación, se le adicionó agua de amoníaco (5 ml), y se agitó a 0°C, durante dos horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano =0/100 a 15/100) para dar la 5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-bencenosulfonil-5-(4-metano sulfonilpiperazin-1-ilmetil)- 1H-indol-2-il]-metanona (39 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.09 (2.0H, m), 7.98 (2.0H, m), 7.84 (1.0H, m), 7.75 (1.0H, m), 7.65-7.57 (3.0H, m), 7.53-7.40 (3.0H, m), 7.12 (1.0H, d, J = 3.9 Hz), 3.64 (2.0H, m), 3.25-3.15 (4.0H, m), 2.86 (3.0H, s), 2.82 (3.0H, s), 2.54 (4.0H, m)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 673 [(M+H)+]

Etapa 11: Síntesis del éster etílico del ácido 5-isopropoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-carboxílico (1361)



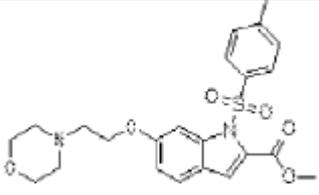
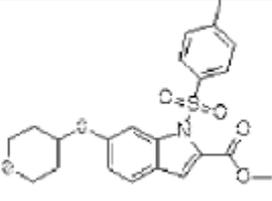
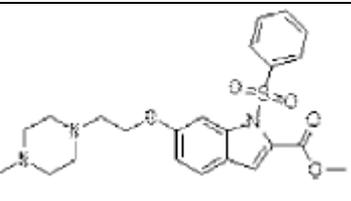
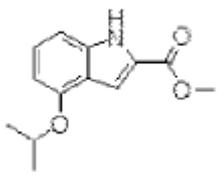
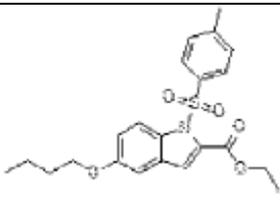
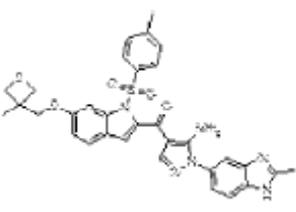
Se adicionó diisopropil azodicarboxilato (0.15 ml, 0.75 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (2.5 ml) de éster etílico del ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (175 mg, 0.48 mmol), trifenilfosfina (197 mg, 0.75 mmol), y 2-propanol (0.2 ml, 4.0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente, durante una hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para dar el éster etílico del ácido 5-isopropoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-carboxílico como un material como goma incoloro (166.7 mg, 87%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.86 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 4.62-4.53 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.34 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.1 Hz)

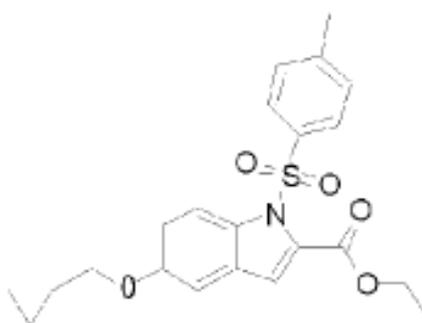
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 402 [(M+H)+]

Los compuestos de los números 1362 a 1367 enumerados en la Tabla 16, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 11.

Tabla 16

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1362		éster metílico del ácido 6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	459
1363		éster metílico del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	430
1364		éster metílico del ácido 1-bencenosulfonil-6-[2-(4-metil-piperadin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	458
1365		éster metílico del ácido 4-isopropoxi-1H-indol-2-carboxílico	234
1366		éster etílico del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	416
1367		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	611

Etapa 12: Síntesis del éster etílico del ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (1368)

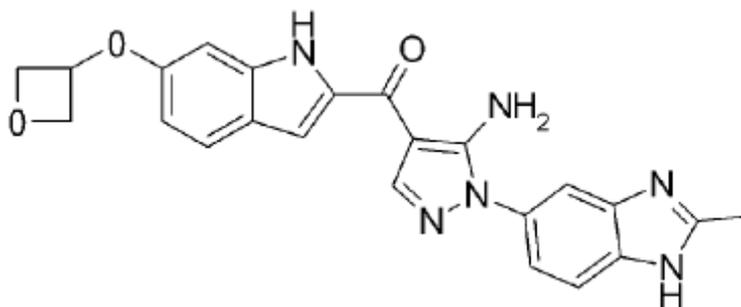


Se adicionó bromuro de ciclopropilmetilo (0.072 ml, 0.75 mmol) a una suspensión (5.0 ml) del éster etílico del ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (173 mg, 0.48 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 1.0 mmol) en acetonitrilo, y se agitó a 80°C, durante cinco horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combinó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para dar el éster etílico del ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico como un material como goma incolora (112.5 mg, 56%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.87 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 4.33 (2H, q, J = 8.1 Hz), 3.80 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.33 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8.1 Hz), 1.25-1.19 (1H, m), 0.58-0.52 (2H, m), 0.33-0.28 (2H, m)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 414 [(M+H)+]

**[Ejemplo 198:** Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona]

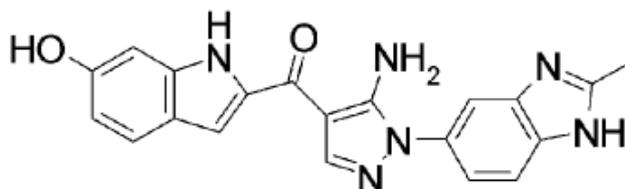


Se disolvieron [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-hidroxi-1H-indol-2-il]-metanona (21 mg, 0.056 mmol), éster del ácido oxetan-3-il tolueno-4-sulfónico (19 mg, 0.084 mmol), y carbonato de potasio (13 mg, 0.095 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra, y se calentó a 80°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, durante seis días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combinó con agua, y se extrajo con una solución de acetato de etilo/metanol (10/1). La capa orgánica se aisló, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol =100/3) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona como un sólido de color amarillo (6.9 mg, 29%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.48 (1.0H, brs), 11.48 (1.0H, brs), 8.28 (1.0H, s), 7.62-7.60 (3.0H, m), 7.41 (1.0H, brs), 7.28 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.96 (1.0H, brs), 6.94 (1.0H, brs), 6.71 (1.0H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.67 (1.0H, brs), 5.34-5.29 (1.0H, m), 4.94 (2.0H, dd, J = 6.8, 6.8 Hz), 4.60 (2.0H, dd, J = 6.8, 5.1 Hz), 2.53 (3.0H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 429 [(M+H)+]

**[Ejemplo 199:** Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-hidroxi-1H-indol-2-il]-metanona]

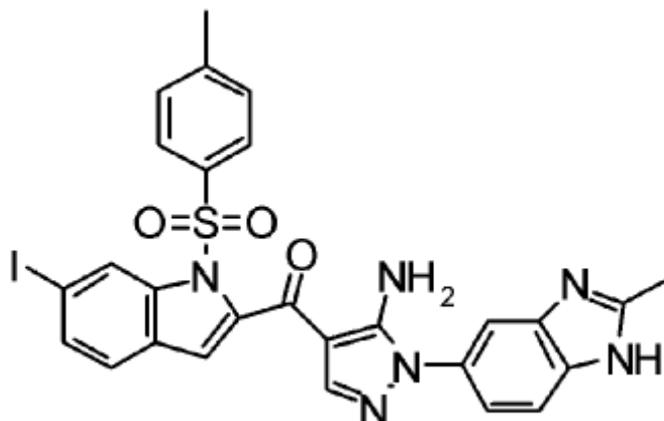


- 5 Se disolvieron 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-carbaldehído (650 mg, 1.0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) dicloruro (42 mg, 0.051 mmol), bis(pinacolato) diboro (312 mg, 1.23 mmol), y acetato de potasio (323 mg, 3.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (4.1 ml). Después de la desaireación, la mezcla se calentó a 100°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, durante ocho horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación, se le adicionó agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y a continuación se secó para dar un sólido de color marrón (538 mg). El producto en bruto obtenido se utilizó en reacciones posteriores sin purificación.
- 10 El producto en bruto obtenido sólido de color marrón de 4-metil-morfolina N-óxido (256 mg, 2.2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (7.0 ml), y se calentó a 70°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, durante tres horas y media. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionaron agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite®, y el filtrado se disolvió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (sílica amino; diclorometano /metanol = 100/5 a 100/10) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol- 4-il]-(6-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona como un material amorfo de color amarillo (123 mg, con un rendimiento de dos etapas de 23%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.51 (1.0H, brs), 11.30 (1.0H, brs), 9.40 (1.0H, brs), 8.26 (1.0H, s), 7.61-7.59 (2.0H, m), 7.47 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1.0H, s), 7.28 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (2.0H, brs), 6.82 (1.0H, s), 6.62 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 2.53 (3.0H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 373 [(M+H)+]

Etapas 13: Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 2-il]-metanona (1369)



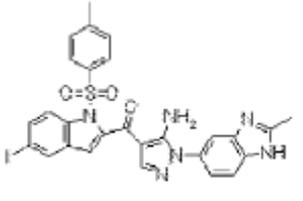
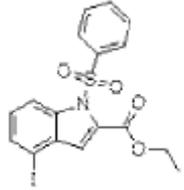
- 25 Una mezcla que consiste en [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-il]-metanona (1 g), yoduro de cobre (I) (161 mg), yoduro de sodio (508 mg), trans-N,N'-dimetilciclohexano- 1,2-diamina (267 μl), y dioxano anhidro (5 ml) se agitó en un recipiente a prueba de presión de 105 a 112°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de amoníaco 2 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración.
- 30 El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/ diclorometano = 0/100 a 20/100) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1 H-indol-2-il]-metanona (0.67 g, 62%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.44 (1.0H, s), 8.30 (1.0H, d, J = 0.6Hz), 7.98 (2.0H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1.0H, s), 7.66 (1.0H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.51 (1.0H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2.0H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1.0H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (1.0H, d, J = 0.4 Hz), 7.10-6.92 (2.0H, m), 2.53 (3.0H, s), 2.37 (3.0H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 637 [(M+H)+]

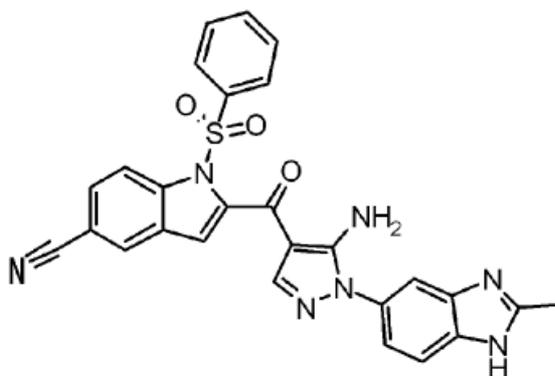
Los compuestos de los números 1370 y 1371 enumerados en la Tabla 17, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 13.

Tabla 17

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1370		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	637
1371		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-4-yodo-1H-indol-2-carboxílico	456

5

Etapa 14: Síntesis de 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(bencenosulfonyl)-1H indol-5-carbonitrilo (1372)



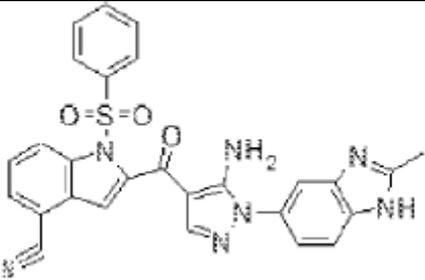
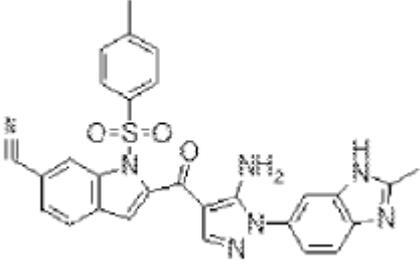
10 Una mezcla de 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(bencenosulfonyl)-5-yodo-1H-indol (117 mg), cobre (I) cianuro (84 mg), y 1-metil-2-pirrolidiona se hizo reaccionar en un reactor de microondas (190°C, 20 minutos). La mezcla de reacción se vertió en una solución mixta de agua de amoníaco 2 M (40 ml), acetato de etilo (60 ml), y metanol (7 ml), y se sometió a sonicación durante cinco minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por

15 cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano = 0/100 a 20/100) para dar 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(bencenosulfonyl)-1H-indol-5-carbonitrilo (87 mg, 89%).

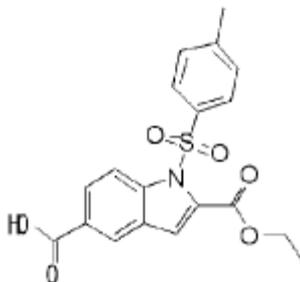
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.47 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 8.27-8.21 (4.0H, m), 7.86 (1.0H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.80-7.76 (2.0H, m), 7.72-7.64 (3.0H, m), 7.60-7.55 (1.0H, m), 7.35-7.25 (2.0H, m), 7.12-7.02 (2.0H, m), 2.54 (3.0H, s) ESI (LC-MS modo positivo) m/z 522 [(M+H)+]

20 Los compuestos de los números 1373 y 1374 enumerados en la Tabla 18, se sintetizaron mediante el mismo método como en la Etapa 14.

Tabla 18

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1373		2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-carbonil]-1-bencenosulfonil-1H-indol-4-carbonitrilo	522
1374		2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 6-carbonitrilo	536

Etapa 15: Síntesis de 2-etil éster del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico (1375)



5 Una mezcla de éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-carboxílico (948.4 mg, 2.24 mmol), Tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0.112 mmol, 103 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano (Xantphos) (0.225 mmol, 130 mg), monohidrato del formiato de litio (5.6 mmol, 394 mg), cloruro de litio (286 mg, 6.75 mmol), y N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (5.9 ml) se evacuó, y rellenó con argón. A continuación, se adicionaron a la mezcla N,N-diisopropiletil amina (4.5 mmol, 0.78 ml) y anhídrido acético (4.5 mmol, 0.43 ml), y se realizaron de nuevo la desaireación y el reemplazo de argón. El recipiente de reacción se colocó en un dispositivo de reacción

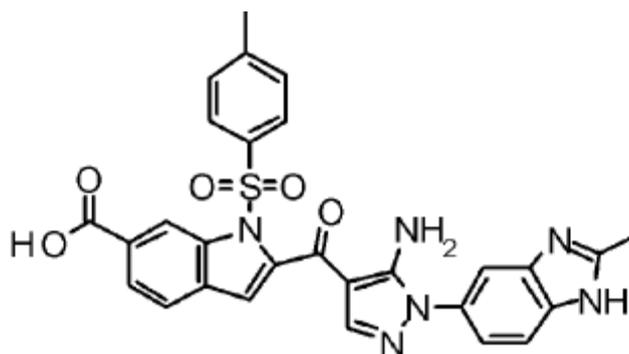
10 precalentado a 80°C y la mezcla de reacción se agitó, durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica

15 gel (hexano/acetato de etilo = 5/1 a 1/3, y finalmente acetato de etilo/metanol = 15/1) para dar el 2- etil éster del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico como un material amorfo de color amarillo (930 mg).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  : 8.32 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 388 [(M+H)+]

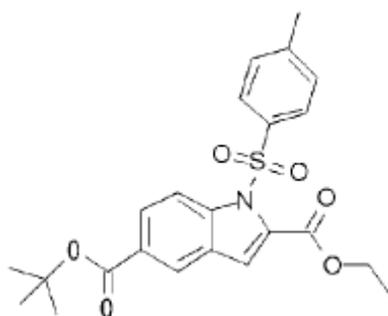
20 Síntesis del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-6-carboxílico (1376)



El ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico se sintetizó por el mismo método como en la Etapa 15.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 555 [(M+H)+]

- 5 Etapa 16: Síntesis de 5-*tert*-butil éster 2-etil éster del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico (1377)

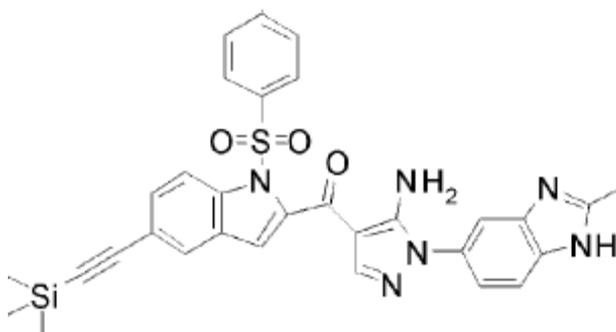


- 10 El 2-etil éster del ácido 1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico (690 mg, 1.85 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (3.0 ml), y se agitó a 80°C, durante dos horas y media. Adicionalmente se le adicionó N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (2.0 ml) y se agitó a 80°C, durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se aisló, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo = 25/1 a 5/1) para dar el 5-*tert*-butil éster 2-etil éster del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico (551 mg, 69%).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 1.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.37 (3H, s), 1.56 (9H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 444 [(M+H)+]

- 20 Etapa 17: Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-il] metanona (1378)

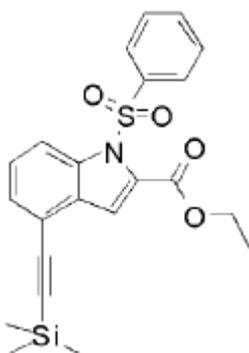


5 [5-Amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona (150 mg), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II)(54 mg), yoduro de cobre(I) (10 mg), trimetilamina (0.7 ml), y N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (0.7 ml) se combinaron juntos en un recipiente a prueba de presión, y se le adicionó trimetilsilil acetileno (150 mg). La mezcla se agitó de 80 a 85°C, bajo nitrógeno, durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (metanol/diclorometano = 0/100 a 20/100) para dar la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-trimetil-silaniletinil-1H-indol-2-il]-metanona (65 mg, 42%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04-7.95 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.69-7.62 (1H, m), 7.62-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, s), 7.09-6.97 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.36 (3.0H, s), 0.23 (9.0H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 607 [(M+H)+]

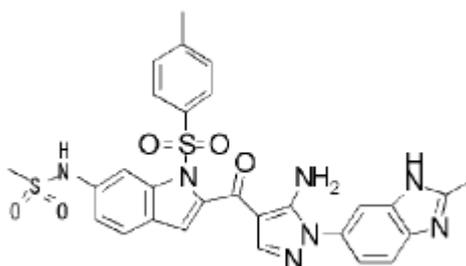
Síntesis del éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-trimetil-silaniletinil-1H-indol-2-carboxílico (1379)



15 El éster etílico del ácido 1-bencenosulfonil-4-trimetil-silaniletinil-1H-indol-2-carboxílico se sintetizó por el mismo método como en la Etapa 17.

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 426 [(M+H)+]

20 Etapa 18: Síntesis de la N-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (1380)



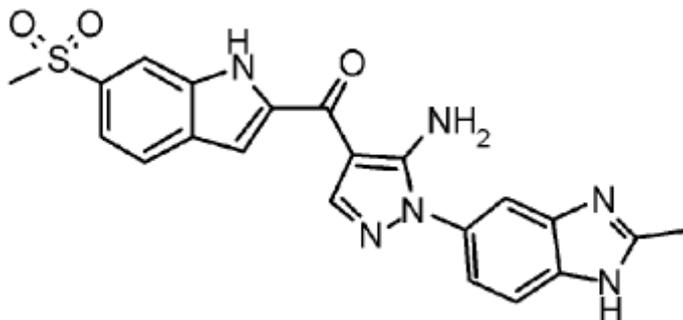
25 La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona (80.3 mg, 0.126 mmol), yoduro de cobre(I) (37.5 mg, 0.197 mmol), metanosulfonamida (37.5 mg, 0.394 mmol), sarcosina (36.2 mg, 0.406 mmol), y trifosfato de potasio (86.0 mg, 9.405 mmol) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (0.36 ml), y se calentaron a 140°C con agitación bajo una atmósfera de argón, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se adicionó gota a gota a una solución acuosa (20 ml) de cloruro de amonio al 20%, y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 20% y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de amino gel (diclorometano/metanol = 15/1) para dar la N-[2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il] metanosulfonamida como un material amorfo de color amarillo (17.9 mg con un rendimiento del 24%).

30

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12.47 (1H, s), 9.93 (1H, brs), 7.97 (1H, s), 7.94 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.64-7.59 (3H, m), 7.43 (2H, d,  $J = 6.7$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.22-7.15 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 7.01 (2H, brs), 2.97 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.35 (3H, s)

ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  604 [(M+H)+]

- 5 **[Ejemplo 200:** Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona]

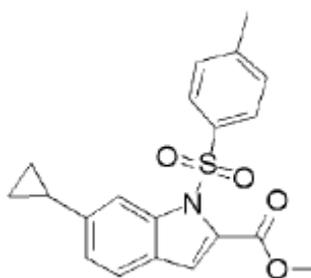


- 10 La [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metil-sulfanil-1H -indol-2-il)-metanona (23 mg, 0.057 mmol) se disolvió en trifluoroetanol (5 ml), y se le adicionó una solución acuosa (0.5 ml) de oxona (105 mg, 0.171 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 1.75 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de amino gel (diclorometano/metanol = 99/1 a 92/8). De este modo, se obtuvo la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metanosulfonilo-1H-indol-2-il)-metanona como un sólido de color amarillo pálido (8 mg, 32%).

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12.48 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 12.33 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.05 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.65-7.59 (4H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.11 (2H, d,  $J = 21.4$  Hz), 3.22 (3H, s), 2.54 (3H, s)

ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  435 [(M+H)+]

Etapa 19: Síntesis del éster metílico del ácido 6-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (1381)



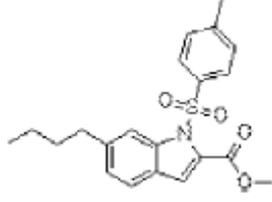
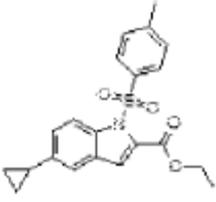
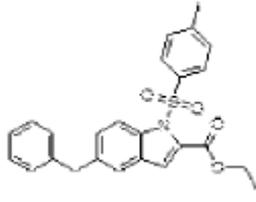
- 20 Cantidades predeterminadas de éster metílico del ácido 6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (300 mg, 0.73 mmol), acetato de paladio (16.5 mg, 0.07 mmol), bis(1,1-dimetiletil)fenilfosfina (0.028 ml, 0.12 mmol), potasio ciclopropil trifluoro borato (163 mg, 1.1 mmol), y carbonato de cesio (718 mg, 2.2 mmol) se colocaron en un recipiente de reacción, y se le adicionaron tolueno (5 ml) y agua (0.5 ml). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 100°C, durante 14 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó dos veces con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo = 97/3 a 7/3). De este modo, se obtuvo un sólido de color amarillo (208 mg, 77%).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.82-7.80 (2H, m), 7.68 (1H, brs), 7.52 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 3.83 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.11-2.09 (1H, m), 1.03 (2H, ddd,  $J = 9.6, 5.2, 3.1$  Hz), 0.73-0.70 (2H, m)

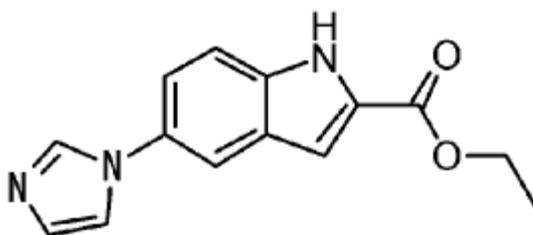
ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  370[(M+H)+]

Los compuestos de los números 1382 a 1384 enumerados en la Tabla 19, se sintetizaron como se describe en la Etapa 19.

Tabla 19

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1382		éster metílico del ácido 6-butil-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2-carboxílico	386
1383		éster etílico del ácido 5-ciclopropil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	384
1384		éster etílico del ácido 5-bencil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	434

5 Etapa 20: Síntesis del éster etílico del ácido 5-imidazol-1-il-1H-indol-2-carboxílico (1385)



[Método de síntesis basado en hidrazona] Síntesis del éster etílico del ácido 2-[(E)-4-imidazol-1-il-fenilimino]-propiónico

- 10 Se disolvió la 4-imidazol-1-il-fenil amina (637 mg) en ácido clorhídrico 2 M/MeOH (3 ml), y este se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y se adicionó gota a gota a esta una solución acuosa de nitrito de sodio (304 mg, 2.5 ml) durante 30 minutos a 0°C en hielo. La mezcla de reacción se adicionó lentamente gota a gota a una solución acuosa preparada de antemano a partir de soluciones acuosas de hidrosulfito de sodio (2.3 g, 13 ml) e hidróxido de sodio 5 M (400 µl), mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 5°C o menos. A continuación, la mezcla se agitó a 25°C, durante una hora. Se adicionó gota a gota una solución en etanol (5 ml) de piruvato de etilo (465 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar a 50°C, durante 30 minutos, la mezcla se agitó adicionalmente a 25°C, durante 10 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 11 utilizando una solución acuosa (aproximadamente 10 ml) de fosfato de potasio al 20%. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se secó. De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 2-[(E)-4-imidazol-1-il-fenilimino]-propiónico como un polvo de color amarillo pálido (1.1 g, 99%).

- 20 [Método de síntesis basado en indol]

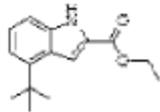
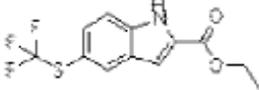
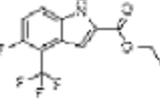
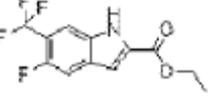
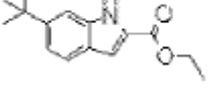
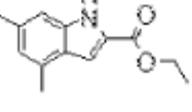
Síntesis del éster etílico del ácido 5-imidazol-1-il-1H-indol-2-carboxílico

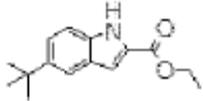
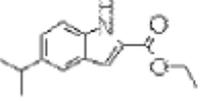
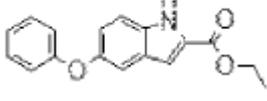
- 5 Se adicionó éster etílico del ácido 2-[(E)-4-Imidazol-1-il-fenilimino]-propiónico (842 mg) a un reactivo de Eaton (4 ml), y esta se agitó a 100°C, durante una hora. Después de ajustar el pH de la mezcla de reacción a 11 utilizando una solución acuosa (aproximadamente 10 ml) de fosfato de potasio al 20%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio (20 ml), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol). De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 5-imidazol-1-il-1H-indol-2-carboxílico como un material amorfo de color amarillo (370 mg, 47%).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 256[(M+H)+]

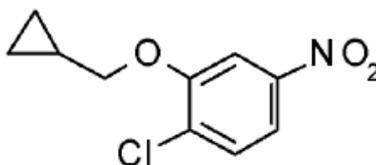
- 10 Los compuestos de los números 1386 a 1394 enumerados en la Tabla 20, se sintetizaron como se describe en la Etapa 20.

Tabla 20

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1386		éster etílico del ácido 4-tert-butil-1H-indol-2-carboxílico	246
1387		éster etílico del ácido 5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-carboxílico	290
1388		éster etílico del ácido 5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-carboxílico	274 [M-H]
1389		éster etílico del ácido 5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico	274 [M-H]
1390		éster etílico del ácido 6-tert-butil-1H-indol-2-carboxílico	246
1391		éster etílico del ácido 4,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico	218

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1392		éster etílico del ácido 5-tert-butil-1H-indol-2-carboxílico	246
1393		éster etílico del ácido 5-isopropil-1H-indol-2-carboxílico	232
1394		éster etílico del ácido 5-fenoxi-1H-indol-2-carboxílico	282

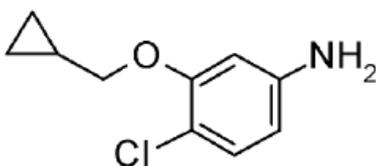
Etapa 21: Síntesis de 1-cloro-2-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benceno (1395)



- 5 Se adicionó bromuro de ciclopropilmetilo (2.0 ml, 20 mmol, 2.0 eq.) a una solución de la mezcla de 2-cloro-5-nitrofenol (1.7 g, 10 mmol), carbonato de potasio (2.7 g, 20 mmol), y acetonitrilo anhidro (20 ml). Esto se agitó a 80°C, durante ocho horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto produjo 1-cloro-2-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benceno en bruto como un sólido de color rojo pálido. El producto en bruto se utilizó en
- 10 reacciones posteriores sin ser purificado.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.84 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.08 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.33-1.23 (1H, m), 0.63-0.59 (2H, m), 0.41-0.37 (2H, m)

Etapa 22: Síntesis de 4-cloro-3-ciclopropilmetoxi-fenilamina (1396)



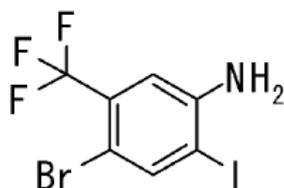
- 15 El 1-cloro-2-ciclopropilmetoxi-4-nitro-benceno (2.3 g, 10 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) y agua (30 ml), y a continuación se le adicionó gradualmente ditionito de sodio. Esto se agitó a 80°C, durante cuatro horas y media. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó a la mezcla de reacción una solución acuosa de clorhidrato 5 M (40 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente, durante una hora. A continuación, se adicionó una solución acuosa (42 ml) de hidróxido de sodio 5 M, y la solución se alcalinizó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo,
- 20

se obtuvo la 4-cloro-3-ciclopropilmetoxi-fenilamina como un material como goma de color amarillo pálido (1.4 g).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.11 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 5.19 (2H, s), 3.76 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.24-1.18 (1H, m), 0.59-0.54 (2H, m), 0.35-0.30 (2H, m)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 198, 200 [(M+H)+]

Etapa 23: Síntesis de 4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina (1397)



- 5 Se adicionó gradualmente yodo (1.4 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.) a una solución de la mezcla de 4-bromo-3-trifluorometil anilina (1.2 g, 1.0mmol), sulfato de plata (1.72 g, 5.5 mmol, 1.1 eq.), y etanol anhidro (35 ml). Esta se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y media. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. La solución de lavado se lavó con soluciones acuosas de tiosulfato de sodio al 10%, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. Se obtuvo 4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina
- 10 sólido, crudo mediante concentración bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se utilizó en reacciones posteriores sin ser purificado.

 $^1\text{H-NMM}(\text{DMSO-D}_6) \delta$ : 7.94 (1H, s), 7.15(1H, s), 5.86 (2H, s)

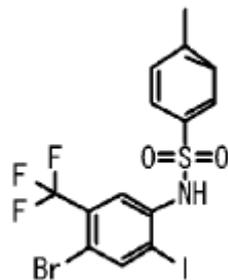
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 366, 368 [(M+H)+]

- 15 Los compuestos de los números 1398 a 1402 enumerados en la Tabla 21, se sintetizaron como se describe en la Etapa 23.

Tabla 21

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1398		5-bromo-4-fluoro-2-yodo-fenilamina	316, 318
1399		4-bromo-5-fluoro-2-yodo-fenilamina	316, 318
1400		2,2-difluoro-6-yodo-benzo [1,3]dioxol-5-ilamina	300
1401		4-cloro-5-ciclopropilmetoxi-2-iodofenilamina	324, 326
1402		4-bromo-2-yodo-5-metoxi-fenilamina	3281, 330

Etapa 24: Síntesis de N-(4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-4-metil bencenosulfonamida (1403)



5 Se disolvieron 4 -bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina (366 mg, 1.0 mmol) y p-tolueno sulfonil cloruro (286 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) en piridina anhidra (2.5 ml). Esta se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se adicionó a la mezcla de reacción, y esta se agitó, durante cinco minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (2.5 ml), y a continuación una solución en tetrahidrofurano (THF) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M se le adicionó. Esto se agitó a temperatura ambiente, durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo N-(4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-4-metil bencenosulfonamida como un sólido de color marrón pálido (494 mg, rendimiento de tres etapas del 95%).

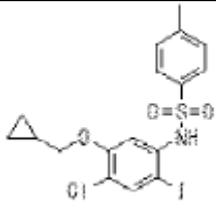
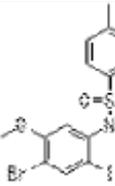
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 10.10 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, s), 2.38 (3H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 520, 522 [(M+H)+]

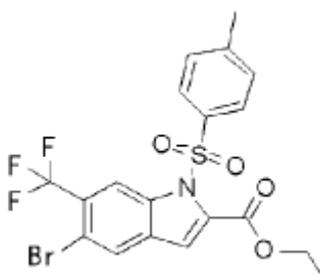
20 Los compuestos de los números 1404 a 1408 enumerados en la Tabla 22, se sintetizaron como se describe en la Etapa 24.

Tabla 22

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1404		N-(5-bromo-4-fluoro-2-iodofenil)-4-metilbencenosulfonamida	470, 472
1405		N-(4-bromo-5-fluoro-2-iodofenil)-4-metilbencenosulfonamida	No se observa
1406		N-(2,2-difluoro-6-yodo-benzo [1,3]dioxol-5-il)-4-metilbencenosulfonamida	454

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1407		N-(4-cloro-5-ciclopropilmetoxi-2-yodofenil)-4-metilbencenosulfonamida	478, 480
1408		N-(4-bromo-2-yodo-5-metoxi-fenil)-4-metilbencenosulfonamida	482, 484

Etapa 25: Síntesis del éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico (1409)



- 5 Se adicionaron N,N-diisopropiletil amina (0.42 ml, 2.4 mmol), propionato de etilo (0.12 ml, 1.2 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (46 mg, 0.04 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (3.2 ml) que contienen N-(4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida (208 mg, 0.4 mmol) y bromuro de zinc (270 mg, 1.2 mmol). A continuación, la mezcla se evacuó, y rellenó con argón. Esta se agitó a 80°C, durante 13 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. La solución de lavado se lavó con una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico como un sólido de color marrón pálido (195 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.37 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.38 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz)

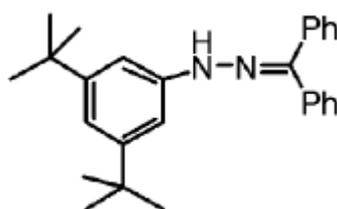
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 490, 492 [(M+H)+]

- 20 Los compuestos de los números 1410 a 1414 enumerados en la Tabla 23, se sintetizaron como se describe en la Etapa 25.

Tabla 23

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1410		éster etílico del ácido 6-bromo-5-fluoro-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	440,442
1411		éster etílico del ácido 5-bromo-6-fluoro-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	No se observa
1412		éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil -1H-indol-2-carboxílico	490, 492
1413		éster etílico del ácido 2,2-difluoro-5-(tolueno-4-sulfonil)-5H-[1,3]dioxolo [4,5-f]indol-6-carboxílico	424
1414		éster etílico del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	448, 450

Etapas 26: Síntesis de N-benzhidrilideno-N'-(3,5-di-*tert*-butil-fenil)-hidrazina (1415)



- 5 Acetato de paladio (8.4 mg, 0.037 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (XPPOS) (35.6 mg, 0.074 mmol) se disolvieron en alcohol *tert*-amílico (10  $\mu$ l, 0.093 mmol) y etilenglicol dimetil éter anhidro (0.25 ml). La mezcla se calentó y se agitó a 60°C, durante cinco minutos bajo una atmósfera de nitrógeno para preparar un catalizador. En un recipiente de reacción separado bajo una atmósfera de nitrógeno, 1-bromo-3,5-di-*t*-butil benceno (501 mg, 1.9 mmol), litio bis(trimetilsilil) amida (475 mg, 2.8 mmol), y benzofenona hidrazona (401 mg, 2.0 mmol) se disolvieron en etilenglicol dimetil éter anhidro (2.5 ml). A continuación, se le adicionó una solución que contiene el

10

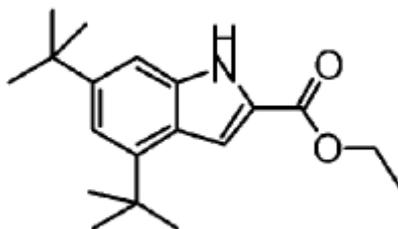
catalizador preparado. Después de la desaireación, esta se calentó y se agitó a 90°C, durante dos horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo = 100/5). De este modo, se obtuvo la N-benzhidrilideno-N'-(3,5-di-*tert*-butil-fenil)-hidrazina como un material amorfo de color amarillo (699 mg, 97.7%).

5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.72 (1.0H, s), 7.63-7.53 (3.0H, m), 7.42-7.25 (7.0H, m), 7.11 (2.0H, s), 6.83 (1.0H, s), 1.26 (18.0H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 385 [(M+H)+]

Etapas 27: Síntesis del éster etílico del ácido 4,6-di-*tert*-butil-1H-indol-2-carbónico (1416)



10

Se disolvió N-Benzhidrilideno-N'-(3,5-di-*tert*-butil-fenil)-hidrazina (617 mg, 1.6 mmol) en etanol (12 ml). A continuación, se le adicionaron piruvato de etilo (212  $\mu\text{l}$ , 1.9 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (914 mg, 4.8 mmol). Esta se calentó y se agitó a 150°C por microondas bajo una atmósfera de nitrógeno, durante una hora. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combinó con agua y una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se aisló, y se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo =100/5). De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 4,6-di-*tert*-butil- 1H-indol-2-carboxílico como un sólido de color marrón (268 mg, 56%).

15

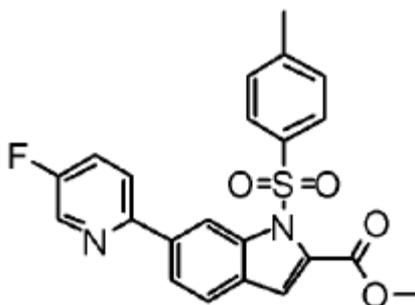
20

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 11.76 (1.0H, brs), 7.27 (1.0H, s), 7.22-7.22 (1.0H, brm), 7.04-7.03 (1.0H, brm), 4.33 (2.0H, q, J = 7.2 Hz), 1.44 (9.0H, s), 1.36-1.32 (12.0H, m)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 302 [(M+H)+]

Etapas 28: Síntesis del éster metílico del ácido 6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (1417)

25



éster metílico del ácido 6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (202.0 mg, 0.495 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35.6 mg, 0.051 mmol), bis(pinacol)diborano (189.3 mg, 0.745 mmol), acetato de potasio (147.3 mg, 1.51 mmol), y dioxano (1.6 ml) se mezclaron. El aire se reemplazó tres veces con argón bajo presión reducida. La mezcla se sometió a microondas a 120°C, durante 30 minutos. Se adicionaron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35.6 mg, 0.051 mmol) y 2-bromo-5-fluoro-piridina (206.9 mg, 1.48 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la desaireación, el aire se reemplazó tres veces con argón. Esta se calentó y se agitó a 100°C, durante tres horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de amino gel (n-hexano/acetato de etilo = 7/100 a 63/100). De este modo, se obtuvo el éster metílico del ácido 6-(5-fluoro-

30

35

## ES 2 561 659 T3

piridin-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico como un material amorfo de color amarillo pálido (150.5 mg, rendimiento de 72%).

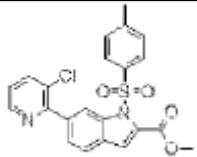
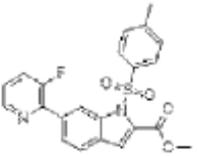
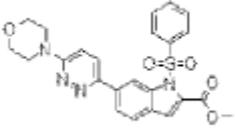
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.70 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8, 3.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, td, J = 8.4, 2.9 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.19 (1H, s), 3.95 (3H, s), 2.37 (3H, s)

5 ESI (LC-MS modo positivo) m/z 425 [(M+H)+]

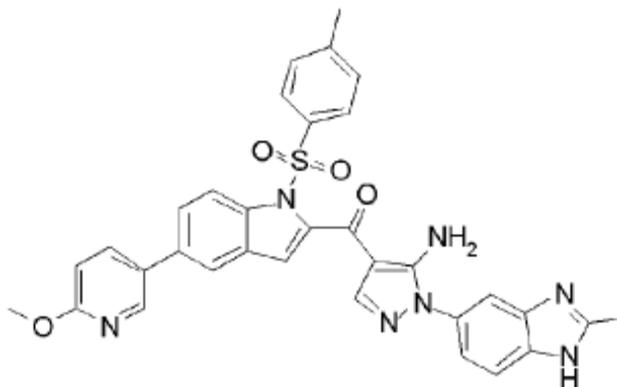
Los compuestos de los números 1418 a 1427 enumerados en la Tabla 24, se sintetizaron como se describe en la Etapa 28.

Tabla 24

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1418		éster metílico del ácido 6-piridin-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil) -1H-indol-2-carboxílico	407
1419		éster metílico del ácido 6-piridazin-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	408
1420		éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico	475
1421		éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico	475
1422		éster metílico del ácido 6-(5-cloro-piridin-2-il)-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	441
1423		éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico	475
1424		éster metílico del ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico	475

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1425		éster metílico del ácido 6-(3-cloro-piridin-2-il)-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	441, 443
1426		éster metílico del ácido 6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	425
1427		éster metílico del ácido 6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	493

Etapas 29: Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] metanona (1428)



- 5 Una mezcla de dioxano (0.6 ml), [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona (60 mg, 0.102 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (14 mg, 0.020 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridina borónico (39 mg, 0.255 mmol), y una solución acuosa de bicarbonato de sodio 2 M (0.255 mL, 0.51 mmol) se agitó a 140°C, durante seis minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo y a continuación con metanol. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y se llevó a cabo la concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de amino gel (diclorometano/metanol = 99/1 a 92/8). De este modo, se obtuvo la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona, como un sólido de color amarillo pálido (54 mg, 85%).

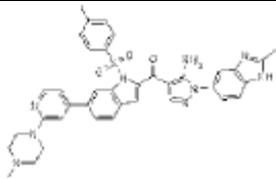
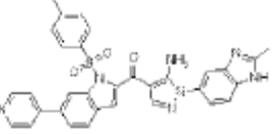
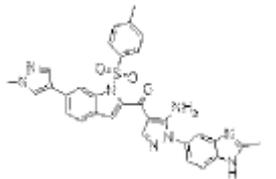
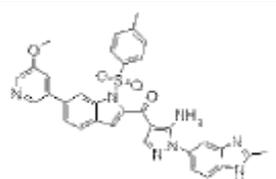
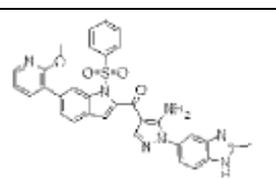
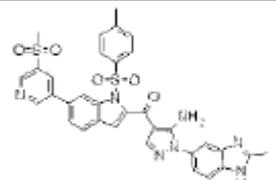
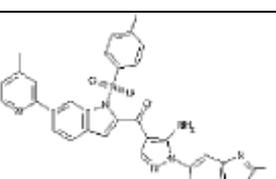
15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.50 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08-8.04 (4H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 7.63-7.61 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.06 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.90 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.37 (3H, s)

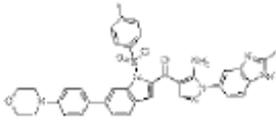
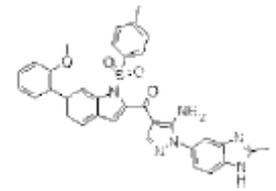
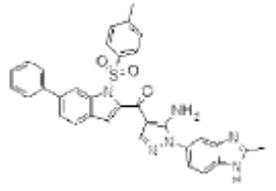
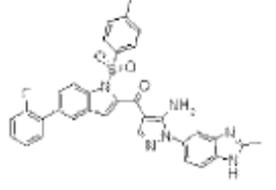
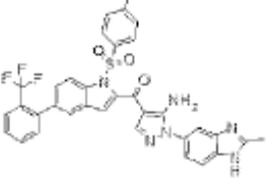
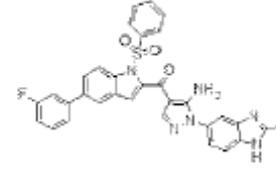
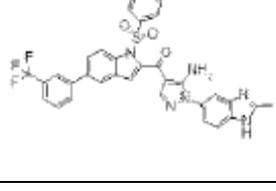
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 618 [(M+H)+]

Los compuestos de los números 1429 a 1462, y 1580 a 1590 enumerados en la Tabla 25, se sintetizaron como se describe en la Etapa 29.

Tabla 25

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1429		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3 -il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	673
1430		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-piridin-3-il)-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	588
1431		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3 -il)-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	673
1432		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-piridin-3-il-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	588
1433		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-(6-piperadin-1-il-piridin-3 -il)-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	672
1434		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	604
1435		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H [1,2']bipiridin-5'-il)- 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol -2-il]-metanona	671
1436		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(6-piperadin-1-il-piridin-3 -il)-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H- indol-2-il] -metanona	672

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1437		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-[2-(4-metil-piperadin -1-il)-piridin-4-il]- 1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	686
1438		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-piridin-4-il-1-(tolueno -4-sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	588
1439		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol -4-il)-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	591
1440		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol -2-il]-metanona	618
1441		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol -2-il]-metanona	618
1442		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(5-metanosulfonilo-piridin-3-il)-1-(tolueno-4- sulfonil)-1H-indol-2-il] -metanona	666
1443		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il) -1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol -2-il]-metanona	602

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1444		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2-il]-metanona	672
1445		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol -2-il]-metanona	617
1446		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[6-fenil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il] -metanona	587
1447		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol -2-il]-metanona	605
1448		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-5-(2-trifluorometil-fenil)- 1H-indol-2-il]-metanona	655
1449		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[5-(3-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol -2-il]-metanona	605
1450		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol -4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-5-(3-trifluorometil-fenil)- 1H-indol-2-il]-metanona	655

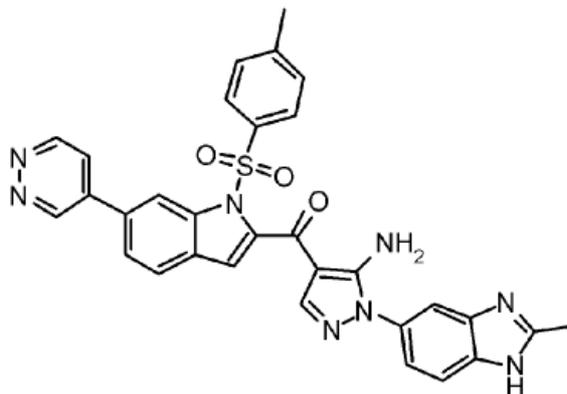
Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1451		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	605
1452		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	605
1453		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	605
1454		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-cloro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	621, 623
1455		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-clorofenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	621, 623
1456		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona	621, 623

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1457		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-indol-2-il]-metanona	655
1458		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(3-trifluorometilfenil)-indol-2-il]-metanona	655
1459		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-il]-metanona	655
1460		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-5-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-il]-metanona	655
1461		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	623

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1462		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	640, 642
1580		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	622
1581		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	602
1582		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	606
1583		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona	656
1584		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	652

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1585		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-(5-cloro-piridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	622
1586		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-tiofen-3-il-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	593
1587		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	622
1588		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-thiphen-2-il-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona	593
1589		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-il]-metanona	606
1590		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-(2- trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona	656

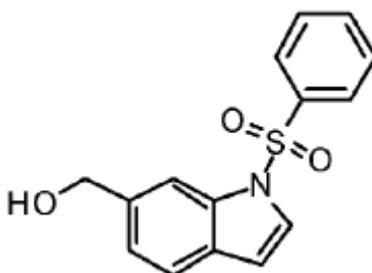
Etapa 30: Síntesis de la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-2-il]-metanona (1463)



Una mezcla de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona (194.9 mg, 0.306 mmol), aducto [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio (II)/diclorometano (14.4 mg, 0.015 mmol) bis(pinacol)diborano (100.9 mg, 0.397 mmol), acetato de potasio (132.3 mg, 1.35 mmol), y dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro (1.5 ml) se desaireó. A continuación, el aire se reemplazó tres veces con argón, y se calentó y se agitó a 110°C, durante seis horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se sometió a cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol = 15/1). El producto en bruto resultante se mezcló con 4-bromo-piridazina (78.0 mg, 0.491 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (17.2 mg, 0.025 mmol), una solución acuosa de bicarbonato de sodio 2 M (0.325 mmol), y dioxano (0.4 ml). Después de la desaireación, el aire se reemplazó tres veces con argón, y esta se sometió a microondas a 150°C, durante cinco minutos. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol = 1% a 12%). De este modo, se obtuvo [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-il]-metanona como un material amorfo de color amarillo pálido (20.0 mg, rendimiento del 11%).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 589 [(M+H)+]

20 Etapa 31: Síntesis de (1-bencenosulfonyl-1H-indol-6-il) metanol (1464)

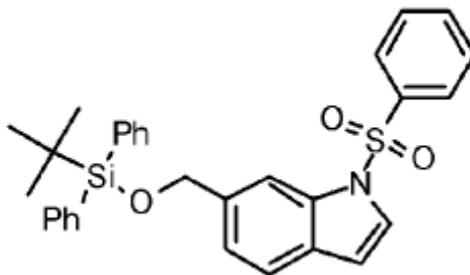


Una cantidad predeterminada de hidruro de litio aluminio (167 mg, 4.42 mmol) se colocó en un recipiente de reacción, y tetrahidrofurano (THF) anhidro (15 ml) se le adicionó, y esta se enfrió a 0°C. Una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (5 ml) de éster metílico del ácido 1-bencenosulfonyl-1H-indol-6-carboxílico (930 mg, 2.95 mmol) se adicionó a la mezcla. Esta se agitó a 0°C, durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada con cloruro de amonio (1 ml) se adicionó a la mezcla. Después de la filtración con celite, el Celite se lavó con diclorometano. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. A continuación, mediante concentración bajo presión reducida, se obtuvo el (1-bencenosulfonyl-1H-indol-6-il)-metanol como un material de color marrón aceitosa (859 mg, 100%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.96-7.92 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 7.68-7.67 (1H, m), 7.60-7.55 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 6.80 (1H, dd,  $J = 3.7, 0.8$  Hz), 5.30 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz)

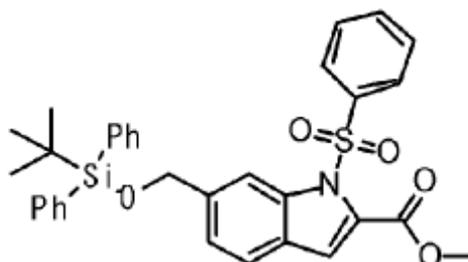
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 288 [(M+H)+]

Etapa 32: Síntesis del 1-bencenosulfonyl-6-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-1H-indol (1465)



- 5 Cantidades predeterminadas de 1-benzenosulfonyl-1H-indol-6-il)-metanol (859 mg, 2.99 mmol), *tert*-butil difenil clorosilano (2.3 ml, 8.97 mmol), e imidazol (1.2 g, 17.9 mmol) se colocaron en un recipiente de reacción, y se le adicionó dimetilformamida (30 ml). Esta se agitó a temperatura ambiente, durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Esta se lavó dos veces con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. El producto en bruto resultante se utilizó en reacciones posteriores.

Etapa 33: Síntesis del éster metílico del ácido 1-benzenosulfonyl-6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi metil)-1H-indol-2-carboxílico (1466)

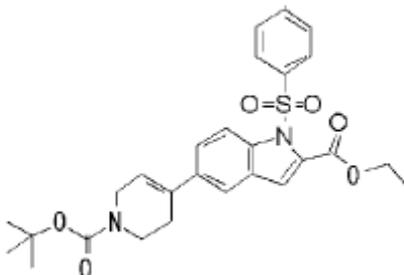


- 10 Una solución en tetrahidrofurano (THF) de diisopropilamida de litio (LDA) se preparó adicionando una solución en hexano de *n*-butilo litio 1.0 M (2.8 ml, 4.49 mmol) gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (5 ml) preenfriada (0°C) de *N,N*-diisopropil amina (0.64 ml, 4.49 mmol).

- 15 Una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (20 ml) de 1-benzenosulfonyl-6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-1H-indol en bruto se enfrió a -78°C, y se le adicionó una solución preparada en tetrahidrofurano (THF) de diisopropilamida de litio (LDA). Esta se agitó a -78°C, durante 30 minutos. Se le adicionó cloruro de metilo (0.43 ml, 5.98 mmol), y esta se agitó a -78°C, durante 30 minutos. Se adicionó a la mezcla una solución acuosa saturada con cloruro de amonio de reacción, y esta se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y se llevó a cabo la concentración. A continuación, el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo =98/2 to 4/1). Por lo tanto, se obtuvo éster metílico del ácido 1-benzenosulfonyl-6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxy)-1H-indol-2-carboxílico como un material amorfo de color marrón (882 mg, 51%).

ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  584 [(M+H)+]

- 25 Etapa 34: Síntesis de éster etílico del ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico (1467)



- 5 Éster etílico del ácido 5-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (844 mg, 2.0 mmol), tert-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (742 mg, 2.4 mmol), fosfato de potasio (848 mg, 4.0 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (116 mg, 0.1 mmol) se colocaron en un matraz. Después de la desaireación, el aire se reemplazó con nitrógeno. Se adicionaron dioxano anhidro (16 ml) y agua (4 ml) al matraz, y esta se agitó a 80°C, durante 15 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico como un material amorfo incoloro (1.0 g, 97.2%).
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.96 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (1H, s), 6.17 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.02-3.98 (2H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz)

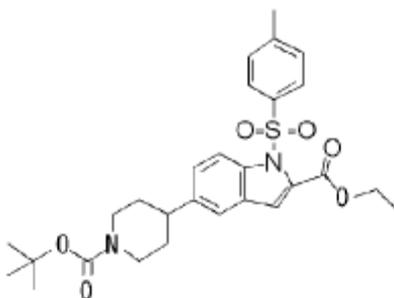
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 525 [(M+H)+]

- 15 Los compuestos de los números 1468 y 1469 enumerados en la Tabla 26 se sintetizaron como se describe en la Etapa 34.

Tabla 26

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1468		éster etílico del ácido 5-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico	543
1469		éster etílico del ácido 5-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico	593

Etapa 35: Síntesis de 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-éster etílico del ácido 1H-indol-2-carboxílico (1470)



- 20 Una mezcla de éster etílico del ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-2-carboxílico (495 mg, 0.9mmol), 5% paladio sobre carbono (100 mg), y metanol (20 ml) se agitó bajo una

atmósfera de hidrógeno, durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico como un material amorfo incoloro (315.9 mg, 64%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.30 (1H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.12-4.00 (2H, m), 2.85-2.70 (3H, m), 2.35 (3H, s), 1.78-1.70 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.31 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz)

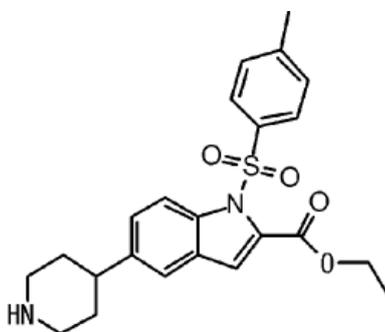
ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  527 [(M+H)+]

- 10 Los compuestos de los números 1471 y 1472 enumerados en la Tabla 27, se sintetizaron como se describe en la Etapa 35.

Tabla 27

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	$m/z$
1471		éster etílico del ácido 5-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-piperidin-4-il)-6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	489 [M- <i>tert</i> -Bu]
1472		éster etílico del ácido 5-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico	595

Etapa 36: Síntesis del éster etílico del ácido 5-piperidin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico (1473)



- 15 Se disolvió el éster etílico del ácido 5-(1-*tert*-Butoxicarbonil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico (362 mg, 0.687 mmol) en una solución de la mezcla de acetato de etilo (4 ml) y ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (8 ml). Esta se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo éster etílico del ácido 5-piperidin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico clorhidrato como un material amorfo incoloro (332 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8.78 (1H, brs), 7.98 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.02-2.90 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.95-1.78 (5H, m), 1.31 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz)

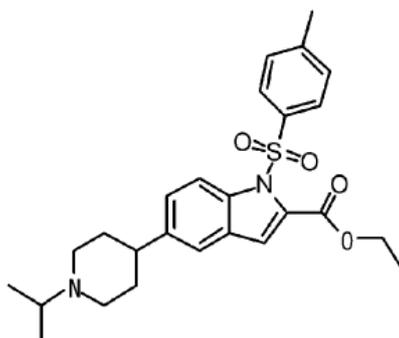
ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  427 [(M+H)+]

- 5 Los compuestos de los números 1474 y 1475 enumerados en la Tabla 28, se sintetizaron como se describe en la Etapa 36.

Tabla 28

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	$m/z$
1474		éster etílico del ácido 6-fluoro-5-piperidin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	445
1475		éster etílico del ácido 5-piperidin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico	495

- 10 Etapa 37: Síntesis del éster etílico del ácido de 5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico (1476)



- 15 Una mezcla del éster etílico del ácido 5-piperidin-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico clorhidrato (253 mg, 0.592 mmol) en dicloroetano (4 ml), trietilamina (0.17 ml, 1.18 mmol), acetona (1.44 ml, 19.6 mmol), ácido acético (0.28 ml, 4.89 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg, 1.50 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 14.5 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9 (básico) utilizando una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración, y se llevó a cabo la concentración. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de amino gel (hexano/acetato de etilo = 92/8 a 35/65). De este modo,
- 20 se obtuvo el éster etílico del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico como un material como goma incoloro (191 mg, 69%).

ES 2 561 659 T3

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.31 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.87 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.74-2.67 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.21 (2H, dd, J = 11.6, 5.8 Hz), 1.77-1.74 (2H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.98 (6H, d, J = 6.7 Hz)

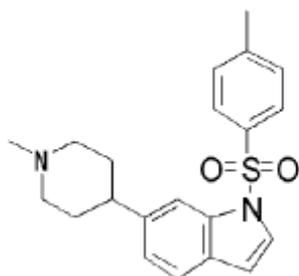
5 ESI (LC-MS modo positivo) m/z 469 [(M+H)+]

Los compuestos de los números 1477 a 1480 enumerados en la Tabla 29, se sintetizaron como se describe en la Etapa 37.

Tabla 29

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1477		éster etílico del ácido 6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	487
1478		éster etílico del ácido 5-(1-ciclopentil-piperidin -4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2-carboxílico	495
1479		éster etílico del ácido 5-(1-ciclohexil-piperidin -4-il)-1-(tolueno-4- sulfonyl) -1H-indol-2-carboxílico	509
1480		éster etílico del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-il) -1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico	537

Etapa 38: Síntesis del 6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol (1481)



Preparación del reactivo de zinc:

- 5 Una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (3.5 ml) de 4-cloro-1-metil-piperidina (8.56 mmol, 1.1 ml) se adicionó a 80°C a una suspensión (0.5 ml) de magnesio (234 mg, 9.6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro. Esta se agitó, durante una hora. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se adicionó gota a gota a una solución mixta de bromuro de zinc (1.1 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (2.0 ml) y anhidro 1-metil-2-pirrolidinona (0.6 ml). Esto se agitó, durante 30 minutos.

Reacción de acoplamiento:

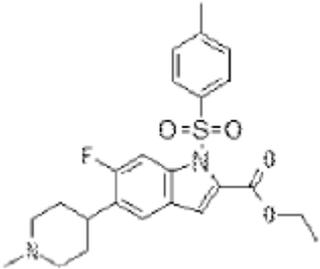
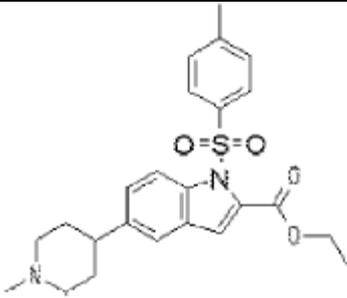
- 10 6-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol (340 mg, 0.97 mmol), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0.025 mmol), y (3-dietoxifosfinitioylsulfanyl-1,4-dioxan-2-il)sulfanyl-dietoxi-sulfanylideno-fosforano (Ruphos) (47 mg, 0.1 mmol) se colocaron en un recipiente de reacción. Después de la desaireación, el aire se reemplazó con nitrógeno. Se le adicionaron tetrahidrofurano (THF) anhidro (5.0 ml) y una suspensión de reactivo de zinc preparado, y esta se agitó a 70°C, durante 17 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada con bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y se llevó a cabo la concentración. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo 6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol como un sólido como cera
- 20 (293.7 mg, 82%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.89-2.87 (2H, m), 2.61-2.52 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.99 (2H, td, J = 11.4, 5.7 Hz), 1.76-1.62 (4H, m)

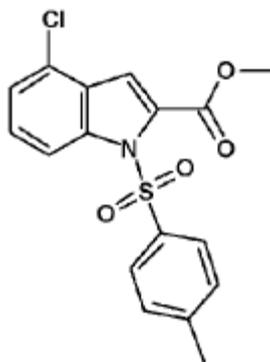
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 369 [(M+H)+]

- 25 Los compuestos de los números 1482 y 1483 enumerados en la Tabla 30, se sintetizaron como se describe en la Etapa 38.

Tabla 30

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1482		éster etílico del ácido 6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	459
1483		éster etílico del ácido 5-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	441

Etapa 40: Síntesis del éster metílico del ácido 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico (1484)

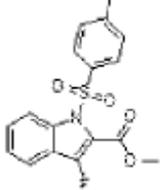
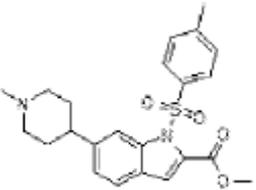
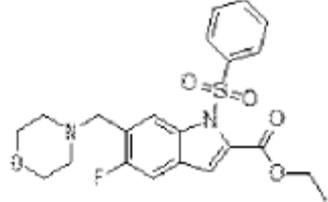
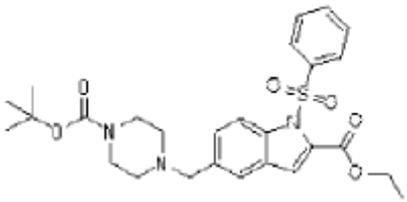
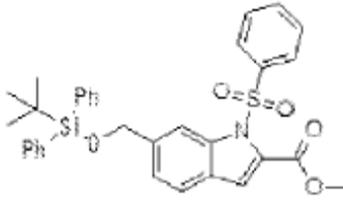
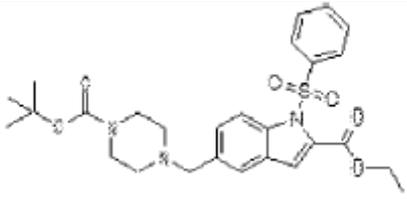


- 5 Una solución de diisopropilamida de litio se preparó adicionando, a  $-78^{\circ}\text{C}$ , una solución en hexano de n-butilo litio 1.0 M a una solución en tetrahidrofurano (THF) anhidro (1.5 ml) de diisopropil amina (370 ml). La solución preparada se adicionó a  $-78^{\circ}\text{C}$  a una solución en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) de 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. Esto se agitó, durante 15 minutos. Después de adicionar cloroformiato de metilo (169  $\mu\text{l}$ ) a esta, la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$ , durante 15 minutos, y a continuación una solución acuosa (4 ml) de ácido clorhídrico 1 M se le adicionó a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de calentarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo). De este modo, se obtuvo el éster metílico del ácido 4-cloro-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico como un sólido incoloro (591 mg, 82%).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 364, 366 [(M+H)+]

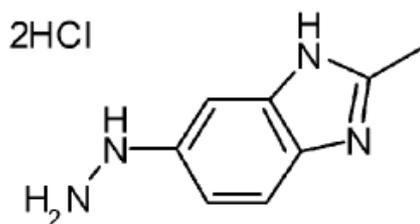
Los compuestos de los números 1485 a 1490 enumerados en la Tabla 31, se sintetizaron como se describe en la Etapa 39.

Tabla 31

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1485		éster metílico del ácido 3-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonyl) -1H-indol-2-carboxílico	348
1486		éster metílico del ácido 6-(1-metil-piperidin-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-2-carboxílico	427
1487		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico	447
1488		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-5-(4-tert-butoxicarbonilpiperadin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico	528
1489		éster metílico del ácido 1-bencenosulfonyl-6-(tert-butil -difenilsilaniloximetil) -1H-indol-2-carboxílico	584
1490		éster etílico del ácido 1-bencenosulfonyl-5-(4-tert-butoxicarbonilpiperadin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico	528

5

Etapa 40: Síntesis de (2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato (1491)



- 5 Se disolvió 5-amino-2-metil-1H-benzimidazol clorhidrato (16.51 g) en ácido clorhídrico concentrado (200 ml), y esta se enfrió a 0°C. Una solución acuosa (15 ml) de nitrito de sodio (7.59 g) se le adicionó gota a gota a 0°C, durante 20 minutos. Esta se agitó, durante 20 minutos. A continuación, una solución de ácido clorhídrico concentrado (20 ml) de cloruro de estaño (II) dihidrato (55.7 g) se adicionó gota a gota a esta a 0°C, durante una hora, y a continuación esta se agitó, durante 30 minutos.

El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua, y se secó. De este modo, se obtuvo la (2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato en bruto.

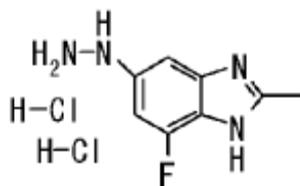
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 163 [(M+H)+]

- 10 Los compuestos de los números 1492 a 1496 enumerados en la Tabla 32, se sintetizaron como se describe en la Etapa 40.

Tabla 32

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1492		(2-etil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato	177
1493		(2-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato	191
1494		(2-propil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato	191
1495		(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato	217
1496		(2-bencil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato	239

Etapa 41: Síntesis de (7-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-hidrazina diclorhidrato (1497)



5 Se preparó un catalizador de la siguiente manera. Se disolvieron acetato de paladio (1.2 mg, 0.0052 mmol) y 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil (X-PHOS) (4.2 mg, 0.0088 mmol) en alcohol *tert*-amílico (2.4  $\mu$ l, 0.022 mmol) y N-metil-morfolina (0.05 ml). La solución resultante se calentó y se agitó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante cinco minutos.

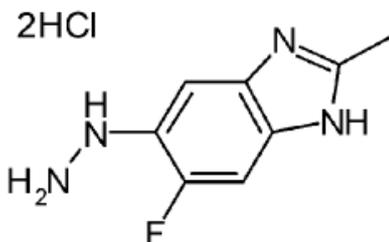
10 En un recipiente de reacción separado, 7-fluoro-2-metil-3H-bencimidazol-5-il amina (100 mg, 0.44 mmol), litio bis(trimetilsilil) amida (190 mg, 1.1 mmol), y benzofenona hidrazona (94.3 mg, 0.48 mmol) se disolvieron en N-metil-morfolina (0.5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se le adicionó la solución preparada que contiene el catalizador. Después de la desaireación, esta se calentó y se agitó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (0.5 ml) se le adicionó. La capa orgánica se aisló, y se concentró bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo la N-benzhidrilideno-N'-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina en bruto. El producto en bruto obtenido se utilizó en reacciones posteriores sin ser purificado.

15 Se adicionó ácido clorhídrico concentrado (0.7 ml) a una mezcla de la N-benzhidrilideno-N'-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-hidrazina (325 mg) en bruto y etanol (0.7 ml). Esta se agitó a 59 a 64°C, durante una hora, y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, el sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó. De este modo, se obtuvo la 7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il-hidrazina diclorhidrato (90 mg, 80%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.11 (1.0H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1.0H, dd, J = 12.4, 1.8 Hz), 2.69 (3.1H, s)

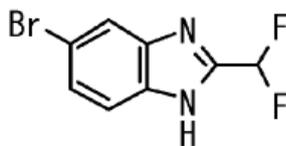
ESI (LC-MS modo positivo) m/z 181 [(M+H)+]

20 6-Fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il-hidrazina diclorhidrato (1498), se sintetizó como se describe en la Etapa 41.



ESI (LC-MS modo positivo) m/z 181[(M+H)+]

Etapa 42: Síntesis de 6-bromo-2-difluorometil-1H-bencimidazol (1499)



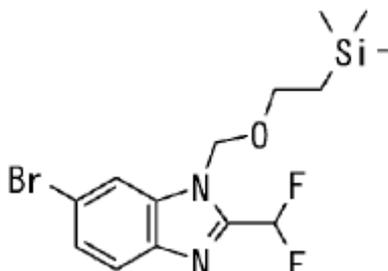
25 4-Bromofenileno diamina (935 mg, 5.0 mmol) y ácido difluoroacético (0.47 ml, 7.5 mmol, 1.5 eq.) se disolvieron en una solución acuosa (10 ml) de ácido clorhídrico 5 M. Esto se agitó a 100°C, durante 24 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se alcalinizó adicionando una solución acuosa (10 ml) de hidróxido de sodio 5 M a esta. Después de la extracción con acetato de etilo, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por filtración y se llevó a cabo la concentración. El residuo obtenido mediante  
30 concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo la 6-bromo-2-difluoro-metil-1H-bencimidazol como un sólido de color amarillo pálido (1.0 g, 85.4%).

## ES 2 561 659 T3

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 13.51 (1H, brs), 7.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.41-7.14 (1H, m)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 247, 249 [(M+H)+]

Etapas 43: Síntesis de 6-bromo-2-difluorometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol (1500)



5

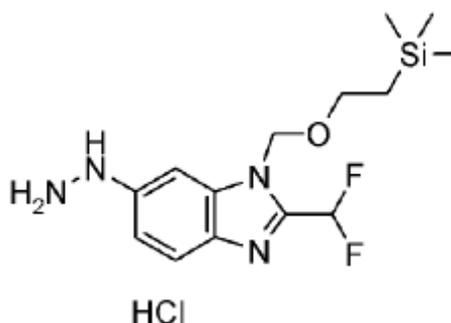
Se adicionó (2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano (1.1 ml, 6.4 mmol, 1.5 eq.) a una solución en diclorometano anhidro (22 ml) de 6-bromo-2-difluorometil-1H-bencimidazol (1.0 g, 4.27 mmol) y N,N-diisopropil etil amina (1.9 ml, 10.6 mmol, 2.5 eq.). Esto se agitó a temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo el 6-bromo-2-difluorometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol como un sólido de color amarillo (1.37 g, 85%).

10

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.07-8.02 (1H, m), 7.78-7.74 (1H, m), 7.60-7.28 (2H, m), 5.76 (2H, s), 3.52 (2H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), 0.83 (2H, td, J = 8.4, 2.6 Hz), -0.10 (9H, s)

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 377, 379 [(M+H)+]

15 Etapas 44: Síntesis de 2-difluorometil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il]-hidrazina clorhidrato (1501)



20

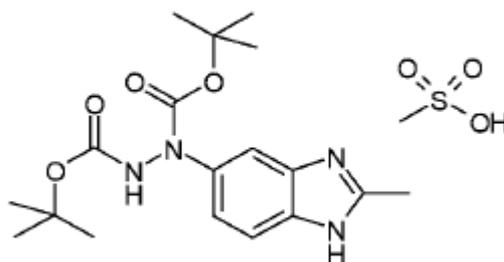
25

6-Bromo-2-difluorometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol (754 mg, 2.0 mmol), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0.1 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil (X-PHOS) (143 mg, 0.3 mmol), carbonato de cesio (1.3 g, 4.0 mmol), y tert-butil carbazato (794 mg, 6.0 mmol) se colocaron en un matraz. Después de la desaireación, el aire se reemplazó con argón. Se le adicionó tolueno anhidro (8.0 ml), y esta se agitó a 100°C, durante 20 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel. De este modo, se obtuvo hidrazina *tert*-butoxicarbonilada como un material como goma de color amarillo pálido (220 mg, 26%). Una solución de ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (6.0 ml) se adicionó a una solución de acetato de etilo (3.0 ml) de la hidrazina *tert*-butoxicarbonilada preparada. Esta se agitó a temperatura ambiente, durante una hora y media. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó. De este modo, se obtuvo la [2-difluorometil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il]-hidrazina clorhidrato en bruto como un sólido de color amarillo. El producto en bruto se utilizó en reacciones posteriores sin ser purificado.

30

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 329 [(M+H)+]

Síntesis del di-*tert*-butil mesilato del ácido 1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico



## Etapa A

- 5 Una solución de la mezcla de 5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol (10 g, 39 mmol), trimetoxi-metano (200 ml), y clorotrimetilsilano (0.075 ml, 0.59 mmol) se calentó y se agitó a 100°C, durante cinco horas bajo una atmósfera de nitrógeno mientras se separaba por filtración el solvente (una tasa de conversión de la reacción del 97%). La mezcla de reacción se enfrió a 40°C, y a continuación se le adicionó una solución en tetrahidrofurano (0.87 ml, 0.87 mmol) de *tert*-butóxido de potasio. Esta se concentró bajo presión reducida para proveer 1-dimetoximetil-5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol en bruto.

## Etapa B

- 10 Una solución en tetrahidrofurano (44 ml, 47 mmol) de cloruro de magnesio ciclohexilo 1.06 M se adicionó a una solución mixta de 1-dimetoximetil-5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol en bruto y tetrahidrofurano (79 ml). Esta se agitó a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno, durante dos horas. Una solución de tolueno (40 ml) de di-*tert*-butil azodicarboxilato (10.7 g, 46 mmol) se adicionó a la mezcla de reacción, y esta se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C, durante una hora y a 0°C, durante otra hora (una tasa de conversión de la reacción de 96%).
- 15 Una solución acuosa (60 ml) de 15% de cloruro de amonio se adicionó a la mezcla de reacción. Después de la extracción con una solución de isopropilo acetato/heptano (1/1; 50 ml), la capa orgánica se lavó con una solución acuosa (50 ml) de bicarbonato de sodio al 2%. A continuación, se le adicionó 1-metil-pirrolidin-2-ona (15 ml), y esta se concentró bajo presión reducida para proveer una solución en 1-metil-pirrolidin-2-ona (48 ml) de di-*tert*-butil del ácido 1-(1-(dimetoximetil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico en bruto.
- 20 Se adicionaron acetato de isopropilo (61 ml), agua (0.2 ml), y ácido mesílico (0.87 ml) a la solución de 1-metil-pirrolidin-2-ona (16 ml) de ácido di-*tert*-butil 1-(1-(dimetoximetil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico en bruto. Esta se agitó a 40°C, durante dos horas. Después de enfriarla a 5°C, el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se secó para proveer di-*tert*-butil mesilato del ácido 1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico (4.3 g, 73%).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.87 (1.0H, m), 7.69-7.53 (2.0H, m), 2.84 (3.0H, s), 2.70 (3.0H, s), 1.52-1.47 (18H, m)

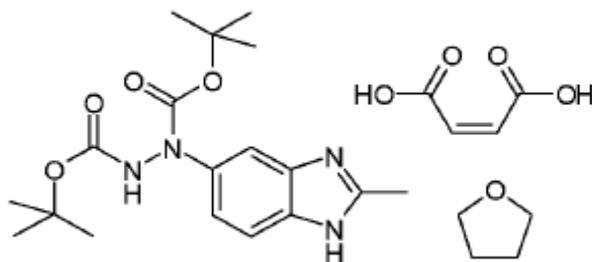
1-dimetoximetil-5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol en bruto se preparó utilizando cloruro de magnesio en lugar de clorotrimetilsilano en la etapa A (una tasa de conversión de la reacción de 98%).

1-dimetoximetil-5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol en bruto se preparó utilizando cloruro de litio en lugar de clorotrimetilsilano en la etapa A (una tasa de conversión de la reacción de 98%).

- 30 1-dimetoximetil-5-yodo-2-metil-1H-bencimidazol en bruto se preparó utilizando ácido benzoico en lugar de clorotrimetilsilano en la etapa A (una tasa de conversión de la reacción de 97%).

El di-*tert*-butil del ácido 1-(1-(dimetoximetil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico en bruto se preparó utilizando una solución en tetrahidrofurano de isopropilo cloruro de magnesio en lugar de una solución en tetrahidrofurano de cloruro de magnesio ciclohexilo en la etapa B (una tasa de conversión de la reacción de 96%).

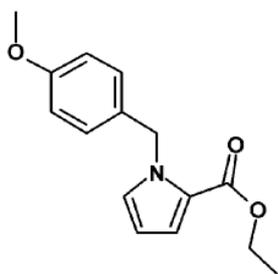
- 35 Síntesis del solvato di-*tert*-butil malato tetrahidrofurano del ácido 1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico



El solvato di-*tert*-butil malato tetrahidrofurano del ácido 1-(2-Metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxílico se preparó utilizando tetrahidrofurano, ácido maleico, y heptano en lugar de ácido mesílico y acetato de isopropilo en la etapa B (un rendimiento del 62%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.77 (1.0H, m), 7.64-7.53 (2.0H, m), 6.26 (2.0H, s), 3.74-3.71 (4.0H, m), 2.80 (3.0H, s), 1.90-1.85 (4.0H, m), 1.51-1.48 (18H, m)

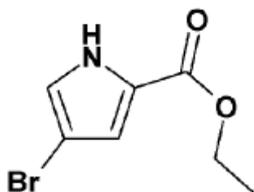
Etapla 45: Síntesis del éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1502)



- 10 El hidruro de sodio oleoso al 60% (362 mg) se lavó con hexano, y esta se suspendió en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (5 ml). Una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) del éster etílico del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (1.05 g) se adicionó gota a gota a la suspensión a 0°C con flujo de argón. La mezcla de reacción se agitó a 25°C, durante una hora, y a continuación 4-metoxicloruro de bencilo (1.5 ml) se le adicionó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C, durante 10 horas. A continuación, se adicionó hielo (aproximadamente 10 g) a la mezcla de reacción, y esta se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa (60 ml)
- 15 saturada con cloruro de sodio, y a continuación se concentró. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo). De este modo, se obtuvo un material oleoso de color amarillo (1.64 g, 83%).

ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  260 [(M+H)+]

Etapla 46: Síntesis del éster etílico del ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (1503)

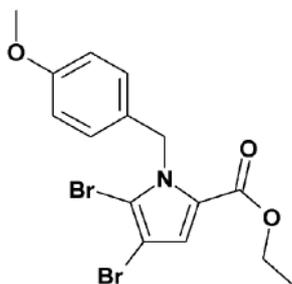


- 20 Se disolvió el éster etílico del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (10 g) en tetracloruro de carbono (50 ml). Una solución en tetracloruro de carbono (50 ml) de bromo se adicionó gota a gota a esta en hielo, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25°C, durante una hora. La suspensión de la mezcla de reacción se adicionó gota a gota a una solución en etanol (100 ml) de etóxido de sodio al 10% en hielo sobre 20 minutos. El solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio (10 ml), y a continuación se concentró. El residuo obtenido mediante concentración bajo presión reducida se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo). De este modo, se obtuvo un sólido de color marrón (10 g, 99%).
- 25

ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  218, 220 [(M+H)+]

## ES 2 561 659 T3

Etapa 47: Síntesis del éster etílico del ácido 4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1504)

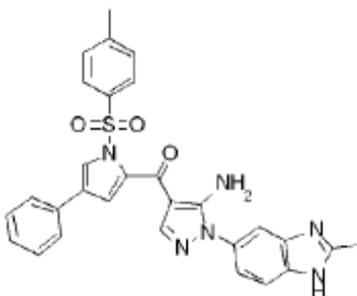


5 Una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (9 ml) de N-bromosuccinimida (2.7 g) se adicionó gota a gota a una solución en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (8 ml) de éster etílico del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g) a 0°C con flujo de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, y a continuación se le adicionó agua (20 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (30 ml), la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio (70 ml), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo). De este modo, se obtuvo el éster etílico del ácido 4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-carboxílico como un material oleoso de color marrón pálido (2.99 g, 92%).

10

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 416, 418, 420 [(M+H)+]

Etapa 48: Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanona (1505)



15 Se adicionaron dioxano (1.5 ml) y una solución acuosa (1.5 ml) de bicarbonato de sodio 1 M a [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanona (57 mg), complejo cloruro de paladio bis-trifenilfosfina (10 mg), y ácido fenilborónico (37 mg). La mezcla se hizo reaccionar a 140°C en un reactor de microondas durante diez minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y se concentraron bajo presión reducida.

20

Después de la purificación por HPLC, el eluato se desaló utilizando el cartucho de PLHCO<sub>3</sub> (PolymerLabs), y a continuación se concentró bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanona como un polvo de color amarillo pálido (15 mg, 26%).

ESI (LC-MS modo positivo) m/z 537 [(M+H)+]

25 Los compuestos de los números 1506 a 1510, y 1591 a 1598 enumerados en la Tabla 33, se sintetizaron como se describe en la Etapa 48.

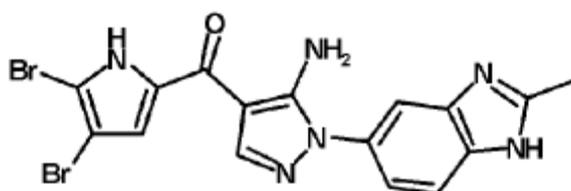
Tabla 33

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1506		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol -4-il]-[1-(4-metoxi-bencil) -4,5-difenil-1H-pirrol-2-il]-metanona	579
1507		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol -4-il]-[1-(4-metoxi-bencil) -4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol -2-il]-metanona	581
1508		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol -4-il]-[4-(3-cloro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol -2-il]-metanona	571, 573
1509		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol -4-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol -2-il]-metanona	555

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1510		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(3-fluoro-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	555
1591		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(4-metoxi-bencil)-4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	533
1592		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[1-(4-metoxi-bencil)-4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	533
1593		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-fluoro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	615
1594		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	551

Compuesto No.	Estructura	Nombre del compuesto	m/z
1595		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[1-(4-metoxi-bencil)-4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	639
1596		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	539
1597		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[1-(4-metoxi-bencil)-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	589
1598		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol- 4-il]-[1-(4-metoxi-bencil)-4,5-bis-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	439

**[Ejemplos 201:** Síntesis de [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-il]-metanona]



5

10

Se disolvió [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dibromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol- 2-il]-metanona (317 mg) en acetato de etilo/ácido sulfúrico (4/1; 5 ml). Esta se agitó a 80°C, durante cuatro horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 11 (básico) utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M mientras se enfriaba en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano (THF) (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio (5 ml), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (diclorometano/metanol).

De este modo, se obtuvo un sólido de color marrón (135 mg, 54%).

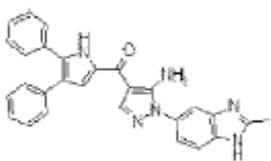
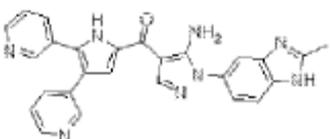
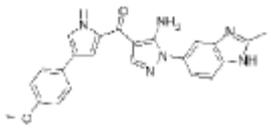
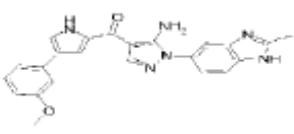
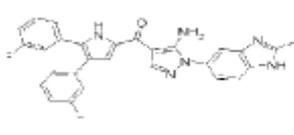
$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12.88 (1H, s), 12.46 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.56-7.54 (1H, m), 7.27-7.26 (3H, m), 6.90 (1H, t,  $J = 14.2$  Hz), 2.53 (3H, s)

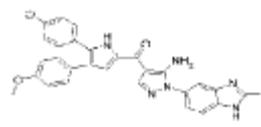
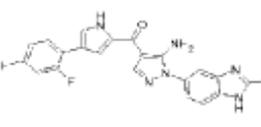
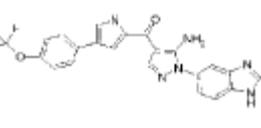
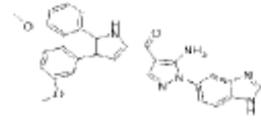
ESI (LC-MS modo positivo)  $m/z$  463, 465, 467 [(M+H)+]

## 5 [Ejemplos 202 y 203]

Los compuestos de los Ejemplos 202, 203, y 240-246 enumerados en la Tabla 34, se sintetizaron como se describe en Ejemplo 201.

Tabla 34

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	$^1\text{H-RMN}$
202		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4,5-difenil-1H-pirrol-2-il)-metanona	459	$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ : 8.22 (1H, s), 7.73-7.64 (3H, m), 7.60-7.51 (2H, m), 7.45-7.38 (3H, m), 7.37-7.18 (9H, m), 2.61 (3H, s).
203		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol-2-il)-metanona	461	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12.39 (1H, s), 8.56 (1H, dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J = 4.7, 1.1$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, s), 7.81 (1H, dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.5, 3.7$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.98 (2H, br s), 2.54 (3H, s).
240		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	413	11.9 (1H, brs), 7.64-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.75-6.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.60 (3H, s)
241		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	413	11.9 (1H, brs), 7.69-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.90 (2H, m), 6.75-6.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.60 (3H, s)
242		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-(4,5-bis-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il)-metanona	495	7.67 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 2.65 (3H, s)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	m/z	1H-RMN
243		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,5-bis-(4- metoxi-fenil)-1H-pirrol- 2-il]-metanona	519	8.19 (1H, m), 7.66-7.64 (2H, m), 7.38-7.34 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 7.14 (1H, m), 6.91-6.84 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.61 (3H, s)
244		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(2,4- difluoro-fenil)-1H-pirrol- 2-il]-metanona	419	8.30 (1H, m), 7.96-7.89 (1H, m), 7.69 (2H, m), 7.47-7.45 (2H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 2.60 (3H, s)
245		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona	467	12.5 (1H, br s), 11.9 (1H, br s), 8.39 (1H, m), 7.89-7.87 (2H, m), 7.64-7.55 (4H, m), 7.33-7.31 (3H, m), 6.91-6.85 (2H, m), 2.54 (3H, s)
246		[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1Hpirazol-4-il]-[4,5-bis-(3- metoxi-fenil)-1H-pirrol- 2-il]-metanona	519	12.5 (1H, br s), 11.9 (1H, br s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.25-7.18 (3H, m), 7.07 (1H, m), 6.96-6.86 (6H, m), 6.80-6.78 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.53 (3H, s)

## Métodos de ensayo farmacológicos

### 1. Actividad inhibidora contra la enzima FGFR1

- 5 La actividad inhibidora del FGFR1 se midió basándose en la actividad para inhibir la fosforilación del péptido biotinilado EGPWLEEEEEAYGWMDf por la enzima humana del FGFR1 (Carna Biosciences, cat. 08-133). Se detectaron péptidos biotinilados fosforilados mediante la medición de fluorescencia resuelta en el tiempo utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina ligado a criptato de europio y una estreptavidina a la que XL665, un derivado de alofocianina, está vinculado. La concentración inhibitoria 50% (IC<sub>50</sub>) se calculó basándose en la tasa inhibitoria contra el grupo de control sin sustancias de ensayo.

### 2. Actividad inhibidora contra la enzima del FGFR2

- 15 La actividad inhibidora del FGFR2 se midió basándose en la actividad para inhibir la fosforilación del péptido biotinilado EGPWLEEEEEAYGWMDf por la enzima humana del FGFR2 preparada utilizando un sistema de expresión de baculovirus. Los péptidos biotinilados fosforilados se detectaron mediante la medición de fluorescencia resuelta en el tiempo utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina ligado a criptato de europio y una estreptavidina a la que XL665, un derivado de alofocianina, está unido. La concentración inhibitoria 50% (IC<sub>50</sub>) se calculó basándose en la tasa inhibitoria contra el grupo de control sin sustancias de ensayo.

### 3. Actividad inhibidora contra la enzima del FGFR3

- 20 Actividad inhibidora del FGFR3 se midió basándose en la actividad para inhibir la fosforilación del péptido biotinilado EGPWLEEEEEAYGWMDf por la enzima humana del FGFR3 (Carna Biosciences, cat. 08-135). Los péptidos biotinilados fosforilados se detectaron mediante la medición de fluorescencia resuelta en el tiempo utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina ligado a criptato de europio y un estreptavidina a la que XL665, un derivado de alofocianina, está unido. La concentración inhibitoria 50% (IC<sub>50</sub>) se calculó basándose en la tasa inhibitoria contra el grupo de control sin sustancias de ensayo.

### 25 Resultados de la prueba

Los compuestos que tienen una actividad de inhibición FGFR1 (IC<sub>50</sub> de 0.3 μM o menos):

## ES 2 561 659 T3

**Ejemplos 1-14, 16-18, 23-25, 27-32, 35-62, 64-87, 89-108, 110, 112-125, 130-161, 163-175, 177-191, y 192-201**

Los compuestos que tienen una actividad de inhibición del FGFR2 (IC<sub>50</sub> de 0.3 μM o menos): Ejemplos 1-14, 16-62, 64-108, 110, 112-126, 128-150, 152-161, 163-191, y 192-201  
 Compuestos que tienen una actividad de inhibición del FGFR3 (IC<sub>50</sub> de 0.3 μM o menos): Ejemplos 1-3, 5-9, 12-13, 25, 27-29, 32, 36, 38-50, 52-54, 56, 61, 64-67, 69-72, 74-81, 85-87, 89, 91-100, 102-108, 110, 112-121, 123-125, 132-150, 152-161, 163-169, 174-176, 178, 180-187, 189-191, 192, y 194-200

5

Tabla 35

Ejemplo	FGFR1	FGFR2	FGFR3
1	0.0050	0.023	0.018
3	0.0053	0.0055	0.013
5	0.028	0.0056	0.038
6	0.0027	0.0032	0.0054
7	0.0030	0.0043	0.0067
12	0.031	0.0085	0.50
16	0.042	0.031	0.36
21	0.46	0.064	50
27	0.030	0.0054	0.0031
28	0.099	0.021	0.21
29	0.093	0.019	0.35
38	0.015	0.023	0.077
39	0.010	0.015	0.046
40	0.00081	0.012	0.0037
42	0.0096	0.023	0.034
43	0.017	0.017	0.070
47	0.0027	0.0043	0.0054
48	0.030	0.0089	0.11
50	0.042	0.026	0.15
52	0.016	0.0086	0.21
53	0.043	0.021	0.15
54	0.089	0.042	0.19
56	0.051	0.034	0.18
57	0.26	0.086	0.58

## ES 2 561 659 T3

Ejemplo	FGFR1	FGFR2	FGFR3
60	0.077	0.022	0.32
62	0.035	0.016	0.36
64	0.022	0.012	0.16
66	0.025	0.048	0.043
67	0.029	0.025	0.082
68	0.23	0.20	0.40
69	0.023	0.016	0.060
71	0.060	0.027	0.13
72	0.045	0.021	0.082
73	0.076	0.036	0.80
74	0.050	0.026	0.23
75	0.043	0.022	0.086
79	0.018	0.010	0.027
81	0.018	0.012	0.045
82	0.024	0.0083	0.37
83	0.057	0.014	0.67
85	0.022	0.0055	0.094
87	0.062	0.014	0.090
90	0.075	0.040	0.38
91	0.039	0.018	0.077
92	0.009	0.0062	0.032
93	0.043	0.039	0.015
96	0.033	0.038	0.068
98	0.011	0.017	0.065
102	0.048	0.039	0.16
104	0.036	0.031	0.14
107	0.0069	0.0084	0.018
114	0.00032	0.012	0.012
115	0.00067	0.0085	0.030

## ES 2 561 659 T3

Ejemplo	FGFR1	FGFR2	FGFR3
121	0.087	0.11	0.13
124	0.011	0.012	0.041
126	0.39	0.26	2.1
127	0.98	0.51	5.5
131	0.21	0.067	9.8
132	0.0014	0.0034	0.0035
133	0.0051	0.026	0.19
134	0.0020	0.012	0.035
137	0.0064	0.019	0.026
138	0.0042	0.006	0.0056
139	0.0085	0.029	0.018
141	0.0025	0.0040	0.0016
145	0.0038	0.0091	0.010
149	0.024	0.20	0.28
150	0.0029	0.065	0.079
151	0.082	0.32	0.92
153	0.0079	0.011	0.036
154	0.066	0.038	0.13
155	0.0018	0.0063	0.0012
157	0.0016	0.0048	0.012
158	0.0014	0.0046	0.010
159	0.070	0.028	0.19
163	0.018	0.0036	0.019
164	0.0030	0.010	0.0084
166	0.040	0.015	0.080
168	0.048	0.021	0.079
169	0.03	0.015	0.14
170	0.15	0.056	0.95
177	0.12	0.11	0.38

## ES 2 561 659 T3

Ejemplo	FGFR1	FGFR2	FGFR3
178	0.033	0.020	0.077
182	0.060	0.029	0.18
185	0.0055	0.0040	0.029
187	0.046	0.016	0.25
188	0.091	0.026	1.3
189	0.038	0.0076	0.10
190	0.034	0.0055	0.094
192	0.031	0.020	0.11
193	0.14	0.078	0.37
196	0.0029	0.0094	0.13
198	0.021	0.020	0.090
199	0.027	0.018	0.12
200	0.056	0.021	0.068
201	0.26	0.066	1.4
203	1.7	0.393	1.8
204	0.091	0.057	0.37
207	3.6	1.9	7.9
210	0.092	0.037	0.33
213	0.045	0.026	0.15
222	0.053	0.017	0.21
225	0.053	0.028	0.26
229	0.036	0.010	0.35
232	0.056	0.22	0.26
233	0.210	0.35	0.88
239	2.8	0.538	4.0
240	0.85	0.18	3.18
249	0.038	0.022	0.082
250	0.095	0.040	0.32
251	0.077	0.032	0.23

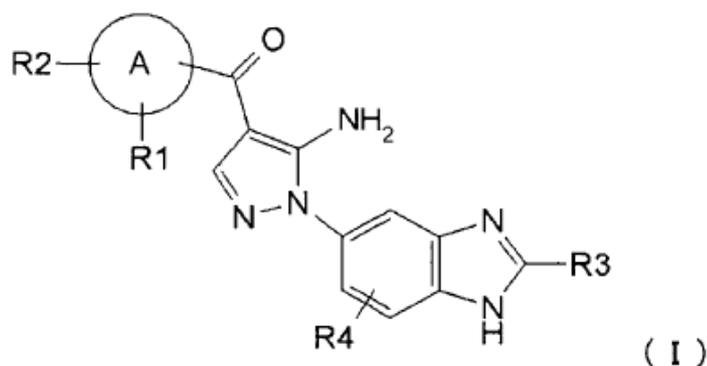
[Aplicabilidad industrial]

5 La presente invención y la descripción proporcionan compuestos que tienen una actividad de inhibición de la familia de quinasas FGFR. Adicionalmente, la presente invención y la descripción proporcionan agentes farmacéuticos para la prevención y/o tratamiento de cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, leucemia mielocítica aguda, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer de estómago, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, tumor cerebral incluyendo glioblastoma, cáncer de colon, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, y cáncer de tiroides).

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) general, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub> -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)<sub>n</sub>Z<sub>1</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -SR<sub>14</sub>, -SOR<sub>15</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, COOH, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q, -COR<sub>19</sub>, -COOR<sub>20</sub>, -OC(O)R<sub>21</sub>, -NR<sub>22</sub>C(O)R<sub>23</sub>, -NR<sub>24</sub>C(S)R<sub>25</sub>, -C(S)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>, -SO<sub>3</sub>R<sub>31</sub>, o -Si(R<sub>32</sub>)<sub>3</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con un átomo unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno;

20 R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-5</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

A representa indol o pirrol;

25 R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, o heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, o trihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, monohidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroxilo alquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)amino alquilo C<sub>1-4</sub>, o ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>); o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

n representa 1 a 3;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno; o alternativamente,

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, junto con un átomo de carbono unido al mismo, forman un anillo cicloalifático;

## ES 2 561 659 T3

Z<sub>1</sub> representa hidrógeno, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OH, o heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

5 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), o alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>; o alternativamente, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

10 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

15 R<sub>14</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

20 R<sub>15</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

25 R<sub>16</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

R<sub>17</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 R<sub>18</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo P, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

R<sub>19</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5- a 10- miembros o heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo Q;

35 R<sub>20</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>21</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>22</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

40 R<sub>23</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>24</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>25</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

45 R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

5 R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, que son iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, heterociclilo de 3- a 10- miembros, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclilo de 3- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros alquilo C<sub>1-3</sub>, ciano(alquilo C<sub>1-3</sub>), alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o anillo cicloalifático de 3- a 10- miembros; o alternativamente, R<sub>28</sub> y R<sub>29</sub>, junto con un átomo de nitrógeno unido al mismo, forman un heterociclilo de 3- a 10- miembros o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

R<sub>30</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

10 R<sub>31</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5- a 10- miembros, o heterociclilo de 3- a 10- miembros;

R<sub>32</sub> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>;

<grupo P>

halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, heterocicilamino de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros;

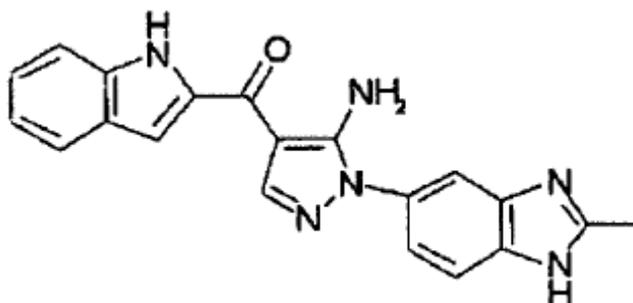
15 <grupo Q>

halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1-3</sub>, monohidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, trihidroxi alquilo C<sub>1-6</sub>, heterocicilamina de 3- a 10- miembros, -SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -COR<sub>19</sub>, y heterociclilo de 3- a 10- miembros que es opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 con la condición de que dicho compuesto representado por la fórmula (I) general no incluya la [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona, y en donde cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado.

2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>, o perfluoroalquilo C<sub>1-3</sub>.

25 3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula:



4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

[5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona L-malato,

[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona clorhidrato, y

30 [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona 1-metanosulfonato monohidrato.

5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, malato, estearato, benzoato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato.

35 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y un portador.

7. Un agente para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer, que comprende como un ingrediente activo el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 5 8. El agente para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer de la reivindicación 7, en donde el cáncer es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:
- cáncer de mama, leucemia mielocítica aguda, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer de estómago, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de ovario, tumor cerebral, cáncer de colon, mieloma múltiple, hepatocarcinoma, cáncer pulmonar, y cáncer de tiroides.
- 10 9. Una composición que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en un método para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicha composición a un paciente en necesidad de prevención o tratamiento del cáncer.
10. Uso del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la producción de un agente para prevenir o tratar el cáncer.
- 15 11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer.