

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 557**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2012 PCT/JP2012/050140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12093707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2012 E 12732005 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2662367**

54 Título: **Nuevos derivados de indol o indazol y sales de los mismos**

30 Prioridad:

**07.01.2011 JP 2011002147**

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

**15.11.2016**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**KITADE, MAKOTO;  
OHKUBO, SHUICHI y  
YOSHIMURA, CHIHOKO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 589 557 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****Nuevos derivados de indol o indazol y sales de los mismos****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de indol o indazol, o una sal de los mismos, particularmente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de cáncer, que se basa en la actividad inhibidora de HSP90.

**10 Antecedentes de la invención**

Un grupo de proteínas llamadas chaperonas moleculares está constituido por proteínas multifuncionales, que promueven la formación de estructuras funcionales de otras proteínas o mantienen estas estructuras, promueven la asociación correcta, inhiben la agregación innecesaria, protegen a otras proteínas de la degradación, y promueven la secreción (Documento No de Patente 1). La HSP90 es una chaperona molecular tan abundante como aproximadamente 1 a 2% de todas las proteínas solubles intracelulares y es sin embargo necesaria para la biosíntesis de la mayoría de los polipéptidos, a diferencia de otras proteínas chaperonas (Documento No de Patente 1). Los factores relacionados con la señalización (p. ej., ErbB1/EGFR, ErbB2/HER2, MET, IGF1R, KDR/VEGFR, FLT3, ZAP70, KIT, CHUK/IKK, BRAF, RAF1, SRC y AKT), los reguladores del ciclo celular (p. ej., CDK4, CDK6, Ciclina D, PLK1, y BIRC5), y los reguladores de la transcripción (p. ej., HIF-1 $\alpha$ , p53, receptor de andrógenos, receptor de estrógenos y receptor de progesterona) se conocen como principales proteínas cliente cuya formación de estructura o estabilidad está regulada por la HSP90 a través de la interacción entre ellas (Documentos No de Patente 2 y 3). La HSP90 está profundamente implicada en la proliferación o la supervivencia celulares mediante el mantenimiento de las funciones normales de estas proteínas. Además, HSP90 es requerida para las funciones normales de los factores mutados o quiméricos (p. ej., BCR-ABL y NPM-ALK) que causan carcinogénesis o exacerbación de cáncer. Esto indica la importancia de la HSP90 particularmente para procesos tales como la carcinogénesis, la supervivencia del cáncer, el crecimiento, la exacerbación y la metástasis (Documento No de Patente 2).

La inhibición de las funciones chaperona de HSP90 por inhibidores específicos tales como la geldanamicina provoca la inactivación, la desestabilización y la degradación de las proteínas cliente, dando como resultado la terminación de la proliferación celular o la inducción de la apoptosis (Documento No de Patente 4). Teniendo en cuenta las funciones fisiológicas de HSP90, los inhibidores de HSP90 se caracterizan porque pueden inhibir simultáneamente una pluralidad de vías de señalización implicadas en la supervivencia/crecimiento del cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de HSP90 pueden servir como fármacos que muestran una amplia y eficaz actividad contra el cáncer. Por otra parte, a partir de los hallazgos de que la HSP90 derivada de células de cáncer muestra una mayor actividad y mayor afinidad por el ATP o los inhibidores que la HSP90 derivada de células normales, sería de esperar que los inhibidores de HSP90 sirvieran como fármacos que muestran alta selectividad para el cáncer (Documento No de Patente 5).

Actualmente, está en curso el desarrollo clínico de una pluralidad de inhibidores de HSP90 como agentes contra el cáncer. El derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG) más avanzado está en desarrollo como agente único, así como bajo ensayo en el uso combinado con diversos agentes contra el cáncer (Documentos No de Patente 3 y 4). Sin embargo, también se han señalado problemas de la 17-AAG, tales como la mala solubilidad, la inestabilidad de las soluciones, la baja absorción oral, y la toxicidad hepática, (Documentos no de patente 4 y 5). Por lo tanto, se ha deseado un nuevo tipo de inhibidor de HSP90. También se ha informado de que los inhibidores de HSP90 no solo muestran una actividad contra el cáncer, sino también pueden servir como agentes terapéuticos para la enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Huntington), infecciones virales, enfermedades cardiovasculares, etc. (Documentos No de Patente 2 y 6).

**Lista de citas****Documentos de Patente**

55 Documento de Patente 1: WO 2007/035620  
Documento de Patente 2: WO 2008/024978

**Documentos No de Patente**

60 Documento no patente 1: Nature Reviews Cancer 5, 761-772 (2005)  
Documento no patente 2: TRENDS in Molecular Medicine 6, 17-27 (2004)  
Documento no patente 3: Clin Can Res 15, 9-14 (2009)  
Documento no patente 4: Current Opinion in Pharmacology 8, 370-374 (2008)

Documento no patente 5: Drug Resistance Updates 12, 17-27 (2009)  
Documento no patente 6: BMC Neuroscience 9 (Supl. 2)2008

**Compendio de la invención**

5

**Problema a ser resuelto por la invención**

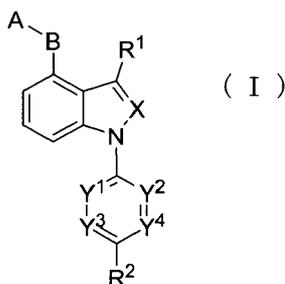
10 El propósito de la presente invención es proporcionar un compuesto de indazol novedoso que es capaz de inhibir HSP90 y muestra un efecto citostático sobre las células cancerosas. Otro propósito de la presente invención es proporcionar un medicamento útil para prevenir y/o tratar, basándose en un efecto inhibitor de HSP90, una enfermedad en la que participa HSP90, en particular, el cáncer.

**Medios para resolver el problema**

15 Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente compuestos que muestran una actividad inhibitor de HSP90 y por consiguiente han completado la presente invención al encontrar que un nuevo compuesto representado por la fórmula general (I) mostrada a continuación, que tiene dos grupos heterocíclicos insaturados en la posición 4ª del anillo de indol/anillo de indazol en la fórmula general (I), exhibe una muy excelente actividad inhibitor contra HSP90 y, adicionalmente, exhibe un excelente efecto citostático sobre las células cancerosas, y por lo tanto es útil para la prevención o tratamiento de una enfermedad en la que participa HSP90, en particular, como agente contra el cáncer.

20

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal del mismo:



25

(en donde;

X representa CH o N;

uno o dos cualesquiera de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, E Y<sup>4</sup> representar C-R<sup>3</sup> o N, y los otros representan CH;

30

A y B son iguales o diferentes y representan un grupo heterocíclico insaturado monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo alquenoil opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono;

35

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o -CO-R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -CO-R<sup>5</sup>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), o -S-R<sup>8</sup>.

40

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico saturado, o un grupo heterocíclico insaturado, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un grupo heterocíclico saturado; y

45

R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido) y como se define en la reivindicación 1.

50

También se describe un medicamento que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I), o la sal del mismo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

5 Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso del compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo para fabricar un agente preventivo o terapéutico para el cáncer.

### Efectos de la invención

10 La presente invención proporciona un nuevo compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo, que es útil como inhibidor de HSP90.

15 Se ha demostrado que el compuesto de la presente invención o la sal del mismo presentan una excelente actividad inhibidora de HSP90 y muestran un efecto citostático contra las células cancerosas. Además, el compuesto de la presente invención o la sal del mismo es muy seguro debido a que la acción inhibidora del canal hERG que es un índice de efectos secundarios adversos tales como toxicidad cardíaca es débil. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención o la sal del mismo es útil como agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad que afecta a HSP90, por ejemplo, cáncer, basándose en su excelente actividad inhibidora de HSP90.

### Breve descripción de los dibujos

20 La Fig. 1 es un gráfico que muestra en efecto antitumoral in vivo de los compuestos de la presente invención.  
La Fig. 2 es un gráfico que muestra el cambio de peso en ratones a los que se administra el compuesto de la presente invención.

### 25 Descripción detallada de la invención

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) es un compuesto de indol o indazol caracterizado por tener dos grupos heterocíclicos insaturados en la posición 4<sup>a</sup> del anillo de indol/anillo de indazol representado por A y B en la fórmula general (I), y es un nuevo compuesto que no se describe en ninguno de los documentos de la técnica anterior.

35 En la presente memoria, el "sustituyente" se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo, un cicloalquilo grupo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo heterocíclico saturado, un grupo heterocíclico insaturado, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo halogenoalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilamino, un grupo acilamino, y un grupo aralquiloxi. El número de sustituyentes, si los hubiera, es típicamente de 1 a 3.

40 Los ejemplos del átomo de halógeno incluido en los sustituyentes incluyen átomos de cloro, bromo, flúor y yodo.

El grupo alquilo incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo.

45 El grupo cicloalquilo incluido en los sustituyentes es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y grupos.

50 El grupo alquenilo incluido en los sustituyentes es un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace carbono-carbono, y los ejemplos del mismo incluyen los grupos vinilo, alilo, metilvinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

El grupo alquinilo incluido en los sustituyentes es un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que contiene un triple enlace carbono-carbono, y los ejemplos del mismo incluyen los grupos etinilo y propargilo.

55 El grupo alcoxi incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, y terc-butoxi.

60 El grupo acilo incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo alcanilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroilo que tiene 7 a 12 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen los grupos formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y benzoilo.

El grupo aciloxi incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo oxi que está sustituido con el grupo acilo definido anteriormente, preferiblemente un grupo oxi que está sustituido con un grupo alcanilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o con un grupo aroilo que tiene 7 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos

formiloxi, acetoxi, propioniloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi, y benzoiloxi.

5 El grupo alcoxycarbonilo incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo alcoxi definido anteriormente, preferiblemente un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, y terc-butoxycarbonilo.

10 El grupo heterocíclico saturado incluido en los sustituyentes se refiere a un anillo grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico a que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S y O. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y dihidrobenzofurano.

15 El grupo heterocíclico insaturado incluido en los sustituyentes se refiere a un anillo grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S y O. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurano, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo.

20 El grupo hidrocarbonado aromático incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo.

25 El grupo halogenoalquilo incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo en el que desde un átomo hasta todos los átomos de hidrógeno de un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono está o están sustituidos con el átomo o los átomos de halógeno, tal como un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

30 El grupo aralquilo incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.

35 El grupo alquilo heterocíclico saturado incluido en los sustituyentes se refiere al grupo alquilo que está sustituido con el grupo heterocíclico saturado definido anteriormente y preferiblemente se refiere al grupo alquilo lineal o ramificado que está sustituido con el grupo heterocíclico saturado de 5 a de 7 miembros monocíclico definido anteriormente que tiene uno o dos heteroátomos de cualquiera de N, S y O. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos morfolinometilo y piperidiniletilo.

40 El grupo alquilamino incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo amino que está monosustituido o disustituido con el grupo alquilo definido anteriormente, que es un grupo amino que está monosustituido o disustituido con el grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos metilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, ciclobutilmetilamino, dimetilaminometilo, y 2-hidroxietyl(metil)aminometilo.

45 El grupo acilamino incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo amino que está sustituido con el grupo acilo definido anteriormente, que es un grupo amino que está sustituido con un grupo alcanilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o con un grupo aroilo que tiene de 7 a 12 carbonos átomos. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, 2-metil propionilamino, pivaloilamino, pentanoilamino, 3-metilbutirilamino, y hexanoilamino.

50 El grupo aralquiloxi incluido en los sustituyentes se refiere a un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo definido anteriormente, que es un grupo oxi que está sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono al que están anclado un grupo hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen los grupos benciloxi, feniloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, y naftiletiloxi.

55 En la fórmula general (I), X es CH o N, y X es preferiblemente N.

60 En la fórmula general (I), los ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O" en el " grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O", representado por A y B, incluyen los grupos imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazilo.

El grupo heterocíclico insaturado representado por A es preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno, tal como los grupos imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazilo, y es en especial preferiblemente los grupos pirazolilo y piridilo.

El grupo heterocíclico insaturado representado por B es preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno, tal como los grupos imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazilo, más preferiblemente un anillo de 5 miembros que contiene nitrógeno, tal como los grupos imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, y tetrazolilo, y en especial preferiblemente un grupo imidazolilo.

5 El "sustituyente o los sustituyentes" en el grupo heterocíclico insaturado representado por A y B en la fórmula general (I) incluyen los sustituyentes proporcionados anteriormente y el número del sustituyente es de 1 a 3. El sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en especial preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos del átomo de halógeno que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el átomo de halógeno descrito anteriormente.

20 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen preferiblemente los grupos metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo, y en especial preferiblemente un grupo metilo.

25 Los ejemplos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y los ejemplos más específicos incluyen preferiblemente un grupo metoxi y un grupo etoxi.

30 Los ejemplos del grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y los ejemplos más específicos incluyen preferiblemente los grupos metilamino, etilamino, n-propilamino, y ciclobutilmetilamino.

35 Los ejemplos del grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen preferiblemente los grupos formilo, acetilo, y propionilo.

40 Los ejemplos del grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido en el anillo heterocíclico insaturado representado por A y B incluyen el grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen preferiblemente los grupos acetilamino y propionilamino.

45 A es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

A es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

A es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

55 A es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

A es aún más preferiblemente un grupo imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirazilo, o pirimidinilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

60 A es aún más preferiblemente un grupo pirazolilo o un grupo piridilo, que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos preferibles específicos de A incluyen un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo y un grupo piridin-3-ilo.

B es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que

tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

B es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

B es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

B es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

B es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico de 5 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

B es aún más preferiblemente un grupo imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, o triazolilo; y

B es aún más preferiblemente un grupo imidazolilo.

Los ejemplos preferibles específicos de B incluyen un grupo 1H-imidazol-1-ilo.

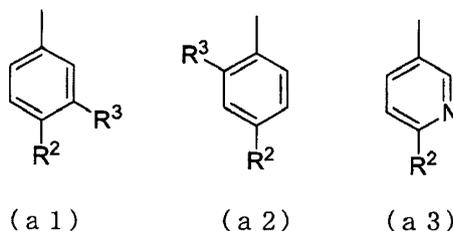
En la fórmula general (I), el "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>1</sup> se refiere al grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, que tiene el sustituyente descrito anteriormente, y preferiblemente se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen preferiblemente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, difluorometilo, y trifluorometilo.

En la fórmula general (I), el "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por R<sup>1</sup> se refiere al grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y, opcionalmente, que tiene el sustituyente descrito anteriormente, y preferiblemente se refiere a un grupo cicloalquilo no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen preferiblemente los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo.

El "grupo alqueno opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>1</sup> se refiere al grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y, opcionalmente, que tiene el sustituyente descrito anteriormente, y preferiblemente se refiere a un grupo alqueno no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen preferiblemente los grupos vinilo, alilo, y propenilo, y más preferiblemente un grupo vinilo.

R<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y es en especial preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno.

Uno o dos cualesquiera de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, e Y<sup>4</sup> representan C-R<sup>3</sup> o N, y los otros representan CH. De estos, preferiblemente, cualquiera de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, e Y<sup>4</sup> representa C-R<sup>3</sup> o N, y los otros representan CH. Más preferiblemente, entre Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, e Y<sup>4</sup>, cualquiera de ellos es C-R<sup>3</sup>, y los otros son CH. Estos aspectos preferidos están representados por las siguientes fórmulas estructurales:



En las fórmulas anteriores, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

De ellas, las estructuras de (a1) y (a2) son más preferibles y la estructura de (a1) es particularmente preferible.

En la fórmula general (I), el "átomo de halógeno" representado por R<sup>2</sup> se refiere al átomo de halógeno ilustrado anteriormente.

R<sup>2</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, o -CO-R<sup>4</sup>, más preferiblemente un grupo ciano o -CO-

R<sup>4</sup>, y aún más preferiblemente -CO-R<sup>4</sup>.

En la fórmula general (I), el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representado por R<sup>4</sup> incluye el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente.

R<sup>4</sup> es preferiblemente un grupo hidroxilo o un grupo amino y en especial preferiblemente un grupo amino.

En la fórmula general (I), el "átomo de halógeno" representado por R<sup>3</sup> se refiere al átomo de halógeno ilustrado anteriormente, y es preferiblemente un átomo de cloro.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>3</sup> incluye el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, o un grupo isopropilo.

En la fórmula general (I), el "grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>3</sup> incluye el grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y es preferiblemente un grupo metoxi.

R<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), más preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y en especial preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>).

En la fórmula general (I), el "grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>5</sup> incluye el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente.

R<sup>5</sup> es preferiblemente un grupo amino o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es en especial preferiblemente un grupo amino.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluye el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y es específicamente preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, o un grupo terc-butilo.

En la fórmula general (I), el "grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluye el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y es específicamente preferiblemente un grupo ciclopentilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo.

En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarbonado aromático" representado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluye el grupo hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono ilustrado anteriormente, y es específicamente preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo.

En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico saturado" representado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluye el grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S, y O ilustrado anteriormente.

En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico insaturado" representado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> incluye el grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S, y O ilustrado anteriormente.

En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico saturado" formado cuando R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado que tiene preferiblemente de 1 a 4 de cualquier átomo entre átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y átomos de azufre. Sus ejemplos incluyen los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano.

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan preferiblemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo hidrocarbonado aromático; un grupo heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico insaturado; representan más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, y representan en especial preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

Los ejemplos de la combinación de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en la fórmula general (I) incluyen preferiblemente una combinación en la

que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno,  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, e incluyen más preferiblemente una combinación en la que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno,  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

En la fórmula general (I), el "grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por  $R^8$  incluye el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono ilustrado anteriormente. Los ejemplos del sustituyente en el grupo de cicloalquilo son los ilustrados anteriormente.

En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarbonado aromático" representado por  $R^8$  incluye el grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono ilustrado anteriormente. Los ejemplos del sustituyente en el grupo hidrocarbonado aromático son los ilustrados anteriormente.

$R^8$  es preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono.

El compuesto de la presente invención es:

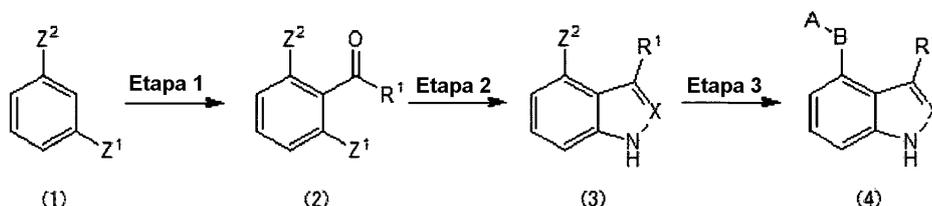
preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde X es CH o N;  $Y^4$  es  $C-R^3$  o N e  $Y^1$  a  $Y^3$  son CH, o  $Y^2$  a  $Y^4$  son CH e  $Y^1$  es  $C-R^3$ ; A y B son iguales o diferentes y representan un grupo heterocíclico insaturado monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono;  $R^2$  es un grupo ciano o  $-CO-R^4$ ,  $R^4$  es un grupo amino,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $-N(R^6)(R^7)$ , y  $R^6$  y  $R^7$  representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo hidrocarbonado aromático; un grupo heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico insaturado;

más preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde X es CH o N;  $Y^4$  es  $C-R^3$  o N e  $Y^1$  a  $Y^3$  son CH, o  $Y^2$  a  $Y^4$  son CH e  $Y^1$  es  $C-R^3$ ; A y B son iguales o diferentes y representan un grupo heterocíclico insaturado monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno;  $R^2$  es  $-CO-R^4$ ;  $R^4$  es un grupo amino;  $R^3$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $-N(R^6)(R^7)$ ;  $R^6$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; y

en especial preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde X es CH o N;  $Y^4$  es  $C-R^3$  o N e  $Y^1$  a  $Y^3$  son CH, o  $Y^2$  a  $Y^4$  son CH e  $Y^1$  es  $C-R^3$ ; A es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que tiene opcionalmente un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; B es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno;  $R^2$  es  $-CO-R^4$ ;  $R^4$  es un grupo amino;  $R^3$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $-N(R^6)(R^7)$ ;  $R^6$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

## Esquema de Reacción 1



- 5 En el esquema de reacción anterior 1,  $Z^1$  representa un átomo de halógeno,  $Z^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y X,  $R^1$ , A, y B tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

<Etapa 1>

- 10 La Etapa 1 comprende someter un compuesto fácilmente obtenible representado por la fórmula general (1) a reacción con un reactivo metálico tal como un reactivo de litio, y a continuación introducir en el mismo un grupo carbonilo correspondiente a  $R^1$ .

- 15 Los ejemplos de la base utilizada incluyen diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, amida de sodio bis (trimetilsilil), y amida de potasio bis (trimetilsilil). La base es preferiblemente diisopropilamiduro de litio y se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de  $-78$  a  $0^\circ\text{C}$ , y el tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 2 horas. Como disolvente de reacción se pueden utilizar un disolvente etérico (p. ej., tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, etc.) o un disolvente no polar (p. ej., benceno, tolueno, etc.).

- 20 Con posterioridad, se puede introducir en el mismo un grupo carbonilo correspondiente a  $R^1$  a través de reacción con una forma de éster, amida o aldehído de  $R^1$ . Cuando se utiliza la forma de aldehído de  $R^1$ , la forma de hidroxilo obtenida se puede someter a un método habitual conocido en la técnica, por ejemplo, reacción de oxidación con dióxido de manganeso activo, para producir un compuesto carbonilo representado por la fórmula general (2).

25 <Etapa 2>

- La etapa 2 comprende someter el compuesto representado por la fórmula general (2) a reacción con una hidrazina para producir un compuesto de indazol representado por la fórmula general (3).

- 30 La hidrazina puede ser cualquiera de hidrazina, hidrato de hidrazina e hidrocloreto de hidrazina y se puede utilizar en una cantidad de 1 a 30 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente utilizado, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Como disolvente de reacción se pueden utilizar un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, etc.), un disolvente etérico (p. ej., tetrahidrofurano, éter de diisopropilo, etc.), un disolvente muy polar aprótico (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etc.), o una mezcla disolvente de los mismos.

35 <Etapa 3>

- 40 La etapa 3 comprende introducir un grupo -B-A- en un compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (3) para producir un compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (4).

- 45 El compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (4) se puede producir a partir del compuesto de la fórmula general (3) que tiene un átomo de halógeno representado por  $Z^2$  por medio de un método de acoplamiento de Suzuki o por medio del uso de una amina aromática.

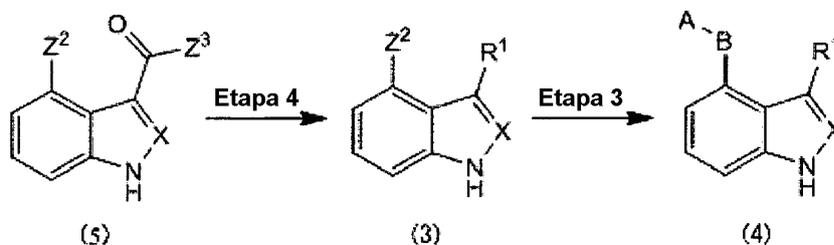
- 50 El método de acoplamiento de Suzuki puede realizarse de acuerdo con el método descrito en Chemical Review, 1995, 95, 2457-2483. El ácido borónico o éster de ácido borónico correspondiente al grupo -B-A- se puede sintetizar por medio del método usual conocido en la técnica. Cuando un compuesto de halógeno correspondiente al grupo -BA- es fácilmente asequible, el compuesto representado por la fórmula general (3) se convierte en ácido borónico o éster de ácido borónico, que a continuación se pueden someter al método de acoplamiento de Suzuki de la misma manera que antes para producir un compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (4).

- 55 Además, la reacción con una amina aromática se puede llevar a cabo haciendo reaccionar una amina aromática tal como imidazol o triazol con un indazol sustituido con halógeno representado por la fórmula general (3) a través de reacción de adición nucleofílica para la síntesis. Esta reacción se puede llevar a cabo usualmente a una temperatura de reacción de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 50 horas utilizando un reactivo nucleofílico en una cantidad de 1 a 10 equivalentes en presencia de una

base. Además, la reacción también se puede realizar mediante la adición de un metal tal como paladio, cobre, etc.

El disolvente utilizado no está particularmente limitado con tal de que sea inerte para esta reacción. Por ejemplo, se pueden utilizar un disolvente etérico (p. ej., tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano), un disolvente altamente polar aprótico (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido), o una mezcla disolvente de los mismos.

Esquema de Reacción 2



En el esquema de reacción 1, Z<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; Z<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, o un grupo alqueno; y X, R<sup>1</sup>, A, y B tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

<Etapa 4>

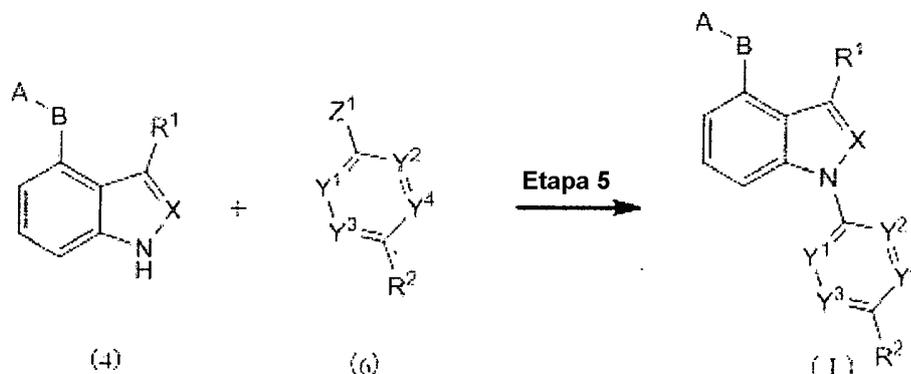
La etapa 4 comprende convertir el grupo carbonilo de la tercera posición de un compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (5) en un grupo alquilo o un grupo alqueno.

El compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (3) se puede producir reduciendo el grupo carbonilo o el grupo alqueno a metileno con un agente reductor o derivatizando el grupo carbonilo al grupo alqueno mediante reacción de Wittig.

El agente reductor para el grupo carbonilo es, preferiblemente, hidruro de litio y aluminio y se utiliza preferiblemente en una cantidad de 3 a 4 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente 25°C a 100°C y como disolvente de reacción se puede utilizar un disolvente etérico (p. ej., tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, etc.). El agente reductor para la olefina se realiza preferiblemente mediante la reacción de hidrogenación usando un catalizador tal como paladio o níquel. Es posible utilizar, por ejemplo, hidrógeno, ácido fórmico, ciclohexeno como agente reductor. Como disolvente de reacción se puede utilizar preferiblemente un disolvente alcohólico (p. ej., metanol, etanol, etc.), la temperatura de reacción es preferiblemente 25°C a 100°C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 2 horas.

Adicionalmente, la reacción de Wittig se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en Chemical Reviews, 1989, 89, 863-927.

Esquema de Reacción 3



En el esquema de reacción 3, Z<sup>1</sup> representa un grupo funcional eliminable tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno, y X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, A, y B tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

<Etapa 5>

La etapa 5 comprende someter el átomo de nitrógeno de la posición 1 del compuesto de indol o indazol representado por la fórmula general (4) a reacción con un fenilo sustituido con halógeno, una piridina sustituida con halógeno, o una pirimidina sustituida con halógeno representados por la fórmula general (6) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (I).

En esta etapa,  $Z^1$  en el compuesto representado por la fórmula general (6) puede ser cualquier grupo funcional eliminable. Los ejemplos de los mismos incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un grupo trifluorometilsulfonilo. Por otra parte,  $R^2$  es preferiblemente un grupo aceptor de electrones, y los ejemplos del mismo incluyen grupos nitrilo, éster, y nitro. El compuesto representado por la fórmula general (6) es fácilmente asequible o se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Synthesis 1975, 502, J. Med. Chem. 1985, 1387-1393.

El compuesto representado por la fórmula general (I) se puede obtener por reacción de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles del compuesto representado por la fórmula general (6) con 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (4) de 0 a 180°C, preferiblemente de 20 a 150°C en un disolvente apropiado en presencia de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 0,8 a 2 moles de una base.

El disolvente utilizado no está particularmente limitado con tal de que no influya en la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter de diisopropilo, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de una mezcla. Como base, se pueden utilizar una base inorgánica (p. ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, e hidruro de sodio) o una base orgánica (p. ej., piridina, lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno).

Cuando  $Y^2$  e  $Y^4$  en la fórmula general (I) son un átomo de carbono que tiene un átomo de halógeno, el átomo de halógeno se puede convertir, por ejemplo, en aminas, tioéteres a través de la reacción con, por ejemplo, una amina, un tiol.

Para el sustituyente tal como un grupo nitrilo, un grupo éster, o un grupo nitro representado por  $R^2$  o  $R^3$  en cualquiera de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$ , los compuestos deseados se pueden producir por el método habitual conocido en la técnica.

Por ejemplo, cuando  $R^2$  es un grupo nitrilo, se puede producir un compuesto carboxámico mediante el método de hidrólisis usual conocido en la técnica. Además, cuando  $R^2$  es un grupo éster, se puede producir un compuesto ácido carboxílico mediante la hidrólisis del éster y se puede hacer reaccionar adicionalmente con una amina para producir el compuesto amídico deseado. Cuando  $R^2$  es un grupo nitro, se puede producir un compuesto amínico mediante, por ejemplo, reducción catalítica y se puede hacer reaccionar adicionalmente con, por ejemplo, un ácido carboxílico, un isocianato para obtener, por ejemplo, el compuesto amídico deseado, el compuesto de urea. Por otra parte, por ejemplo, cuando  $R^3$  es un átomo de halógeno, se pueden producir el compuesto amínico o el compuesto tioéter deseados.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (3) con el compuesto representado por la fórmula general (6) de acuerdo con el método de la <Etapa 5> y convirtiendo el átomo de halógeno representado por  $Z^2$  en una amina aromática de acuerdo con el método de la <Etapa 3>.

Cuando se lleva a cabo la introducción de un sustituyente o la conversión de un grupo funcional en la <Etapa 1> a la <Etapa 5> descritas anteriormente y si hay un sustituyente reactivo que causa una reacción distinta de las reacciones previstas, se puede introducir de antemano un grupo protector en el sustituyente reactivo, según sea apropiado, por medios conocidos per se en la técnica, y se puede eliminar el grupo protector por medios conocidos en la técnica después de la reacción deseada, para producir el compuesto objetivo. Después de la finalización de la reacción, el compuesto de interés en cada uno de estas etapas se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el método de rutina. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente, o la materia insolubles, si la hubiera, se separa mediante filtración. Después, la solución de reacción se extrae con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como tolueno, acetato de etilo o cloroformo, y los extractos se lavan, por ejemplo, con agua. Después, la capa orgánica que contiene el compuesto de interés se concentra a presión reducida, y el disolvente se separa por medio de destilación para obtener el compuesto de interés. El compuesto de interés obtenido se puede separar y purificar, si fuera necesario, por medio del método de rutina, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o un método utilizado generalmente en la separación o purificación usuales de compuestos orgánicos (p. ej., cromatografía en columna de adsorción utilizando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina o gel de magnesio-sílice Florisil, cromatografía de partición en columna utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (fabricado por Pharmacia), Amberlite XAD-11 (fabricado por Rohm and Haas Company) o Diaion HP-20 (fabricado por Mitsubishi

Chemical Corp.), cromatografía de intercambio iónico o cromatografía en columna de fase inversa normal o utilizando de un gel de sílice o gel de sílice alquilado, preferiblemente, cromatografía en columna de gel de sílice). Cuando se obtiene el compuesto (I) en una forma libre, esta forma libre se puede convertir en su sal farmacológicamente aceptable por medio del método conocido per se en la técnica o un método equivalente al mismo. Mientras que, cuando se obtiene el compuesto (I) en una forma de sal, esta sal se puede convertir en una forma libre o en otras sales de interés mediante el método conocido per se en la técnica o un método equivalente al mismo.

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros o isómeros rotacionales, cualquiera de los isómeros y una mezcla de los mismos están ambos comprendido en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, los isómeros ópticos resueltos a partir de los racematos están también incluidos en el compuesto (I). Cada uno de estos isómeros se puede obtener en forma de un solo producto por medio de enfoques de síntesis y separación (concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos per se en la técnica. El compuesto (I) puede ser cristalino. Una única forma de cristal y una mezcla polimórfica están ambas incluidas en el compuesto (I). Estos cristales se pueden producir por cristalización del compuesto (I) utilizando un método de cristalización conocido per se en la técnica. El compuesto (I) puede ser un solvato (p. ej., un hidrato) o un no solvato. Ambos están incluidos en el compuesto (I).

Un compuesto marcado con, por ejemplo, un isótopo (p. ej.,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{125}\text{I}$ ) también está incluido en el compuesto (I).

El compuesto (I) de la presente invención es útil como un fármaco tal como un agente contra el cáncer, ya que presenta una excelente actividad inhibidora de HSP90 y una excelente actividad citostática contra las células cancerosas, y es altamente seguro debido al hecho de que la acción inhibidora hERG que es un índice de toxicidad cardíaca es débil. Además, el compuesto (I) de la presente invención es altamente soluble en agua y se puede administrar por vía oral. Por lo tanto, el compuesto (I) de la presente invención es útil como fármaco administrable por vía oral tal como un agente contra el cáncer. Los ejemplos de tumores malignos incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer del tracto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, y mesotelioma.

Para el uso del compuesto (I) de la presente invención como fármaco, se pueden adoptar diversas formas de dosificación según el propósito preventivo o terapéutico mezclando, según sea apropiado, el compuesto (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las formas pueden ser cualquiera de, por ejemplo, formulaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos y parches. Preferiblemente, se adoptan las formulaciones orales. Cada una de estas formas de dosificación se puede producir por medio de un método de preparación general conocido para un experto en la técnica.

Como tal portador farmacéuticamente aceptable se utilizan diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas generalmente como materiales farmacéuticos. Las preparaciones sólidas se formulan utilizando un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un agente colorante, y las preparaciones líquidas se formulan utilizando, por ejemplo, un disolvente, un solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un tampón, un calmante. Por otra parte, también se pueden utilizar, si fuera necesario, aditivos farmacéuticos tales como antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes y estabilizantes.

Cuando se preparan preparaciones sólidas orales, se añaden, por ejemplo, un excipiente y opcionalmente un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un correctivo, según se apropiado, al compuesto de la presente invención y, a continuación, por ejemplo, se puede producir de una manera convencional comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas,.

Cuando se preparan inyectables se añaden al compuesto de la presente invención, por ejemplo, un agente de ajuste de pH, un tampón, un estabilizador, un agente isotónico, un anestésico local, y se pueden producir de una manera convencional inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas.

La cantidad del compuesto de la presente invención que va a estar contenida en cada una de estas formas de dosificación unitaria varía dependiendo de las condiciones del paciente al que debe aplicarse esta formulación, o dependiendo de la forma de dosificación o similar. En general, la cantidad es preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg de la formulación oral, de aproximadamente 0,01 a 500 mg para la inyección, y de aproximadamente 1 a 1000 mg para el supositorio, por forma de dosificación unitaria.

Por otra parte, la dosis diaria del fármaco que tiene la forma de dosificación varía dependiendo de las condiciones, el peso corporal, la edad, el sexo, o similares de un paciente y no se puede generalizar. La dosis diaria en adultos

(peso corporal: 50 kg) puede ser usualmente de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, que se administra preferiblemente en una porción o en aproximadamente dos o tres porciones divididas por día.

## Ejemplos

5 La presente invención se describe específicamente a continuación con referencia a los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo, sin embargo, estos Ejemplos se describen con el fin sólo de ilustrar y no limitar el alcance de la presente invención.

10 Adicionalmente, Los espectros de RMN  $H^1$  se midieron utilizando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, y los desplazamientos químicos se muestran en valores  $\delta$  (ppm). Los desplazamientos químicos se muestran cada uno entre paréntesis mediante el número de protones, el patrón de absorción, y la constante de acoplamiento (valor J).

15 Por otra parte, en los patrones de absorción, se utilizan los siguientes símbolos: s =singlete, d =doblete, t =triplete, q =cuarteto, dd =doble doblete, ddd =doble doblete de dobletes, dt =doble triplete, m =multiplete, br =ancho, y br s =singlete ancho.

20 Además, en algunas fórmulas estructurales de los compuestos, se pueden utilizar los siguientes símbolos: Me =metilo, Et =etilo, tBu =terc-butilo, Ph =fenilo, Ac =acetilo, Boc =terc-butoxicarbonilo, TFA =ácido trifluoroacético, MsOH =ácido metanosulfónico, DMF =dimetilformamida, THF =tetrahidrofurano, NMP =N-metilpirrolidiona, y CDI =carbonildiimidazol.

### Ejemplo 1

25 2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (1)

#### Ejemplo 1a

30 3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol (1a)

Una solución de diisopropilamina (9,64 mL) en THF (170 mL) se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió n-butil litio (23 mL) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos, se añadió una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (10 g) en THF (85 mL) gota a gota a la solución de reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 1 hora. Después, se añadió a la misma anhídrido isobutírico (18 mL). Después de 15 minutos, la temperatura interna se elevó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió a la misma monohidrato de hidrazina (10 mL). Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, se añadió etilenglicol (200 mL) al residuo y la mezcla se agitó durante la noche calentando a  $100^{\circ}\text{C}$ . Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y se utilizó el residuo resultante en la reacción subsiguiente sin purificación.

45 La sustancia oleosa incolora (3 g) se añadió a N,N-dimetilformamida (DMF, 41 mL). La mezcla se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ , y se añadió hidruro de sodio (602 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (2,05 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la reacción se detuvo mediante la adición de agua, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 Una solución de la sustancia oleosa incolora (4-bromo-3-(isopropil)-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol) (2,4 g), 3-(1H-imidazol-4-il)piridina (1,75 g), óxido de cobre (I) (96 mg), poli(etilenglicol) (1,34 g), 8-quinolinol (194 mg), y carbonato de cesio (8,7 g) en DMSO (22 mL) se agitó durante la noche calentando a  $125^{\circ}\text{C}$ . Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración, se filtró y el producto filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/acetato de etilo/metanol) para obtener 3-isopropil-1-(4-metoxibencil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol) (710 mg, rendimiento 25%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

60 Una solución de la sustancia oleosa de color amarillo (710 mg) en ácido trifluoroacético (5,58 mL) y anisol (0,55 mL) se agitó calentando a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a lavado en suspensión con acetonitrilo, para obtener de ese modo el compuesto (1a) (397 mg,

rendimiento 78%) en forma de un sólido de color blanco lechoso.

#### Ejemplo 1b

5 2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (1b)

Una solución del compuesto (1a) (200 mg), yoduro de cobre (I) (50 mg), carbonato de cesio (430 mg), 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo (250 mg), y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,11 mL) en 1,4-dioxano (3,3 mL) se agitó durante la noche calentando a 150°C. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración, se filtró y el producto filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto (1b) (146 mg, rendimiento 47%) en forma de una sustancia espumosa de color blanco.

15 Ejemplo 1c

2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (1)

20 A una solución del compuesto (1b) en DMSO (4,41 mL) se le añadió una solución 4 N de hidróxido de sodio acuoso (160 µl) y una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (60 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la terminación de la reacción, se vertió agua en la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto (1) (150 mg, rendimiento 96%) en forma de un sólido de color blanco.

25 Ejemplo 2

5-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarboxiamida (2)

30 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 5-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarbonitrilo (rendimiento 16%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando 5-bromo-2-piridincarbonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo.

35 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (2) (rendimiento 63%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 5-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarbonitrilo en lugar del compuesto (1b).

#### Ejemplo 3

40 3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (3)

#### Ejemplo 3a

3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (3a)

45 Una solución del compuesto (1a) (200 mg) en DMF (3,3 mL) se enfrió a 0°C, y se añadió hidruro de sodio (32 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se añadió 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (133 mg), y la temperatura se elevó a 50°C, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración, se añadió agua a la misma, y la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/acetato de etilo) para obtener el compuesto (3a) (246 mg, rendimiento 85%) en forma de una sustancia espumosa de color blanco.

55 Ejemplo 3b

3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (3)

60 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (3) (133 mg, rendimiento 52%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (3a) (246 mg) en lugar del compuesto (1b).

#### Ejemplo 4

4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzamida (4)

Ejemplo 4a

5 4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (4a)

De acuerdo con el Ejemplo 1b, el compuesto (4a) (rendimiento 50%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando 4-bromo-3-metilbenzonitrilo en lugar de 4-bromo-(2-terc-butilamino)benzonitrilo.

10 Ejemplo 4b

4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzamida (4)

15 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (4) (rendimiento 85%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (4a) en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 5

20 3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (5)

Ejemplo 5a

3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol (5a)

25 De acuerdo con el Ejemplo 1a, el compuesto (5a) (rendimiento total de tres etapas: 19%) se obtuvo en forma de un sólido lechoso blanco utilizando hidrocloreuro de 4-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol en lugar de 3-(1H-imidazol-4-il)piridina.

Ejemplo 5b

30 3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (5b)

De acuerdo con el ejemplo 3a, el compuesto (5b) (rendimiento 90%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando el compuesto (5a) en lugar del compuesto (1a).

35

Ejemplo 5c

3-Cloro-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (5)

40 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (5) (rendimiento 37%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (5b) en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 6

45 3-Etil-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (6)

Ejemplo 6a

50 3-Etil-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (6a)

55 Se añadió carbonato de cesio (850 mg) a una solución del compuesto (5a) (200 mg) en DMSO (2,2 mL), y la mezcla se calentó a 130°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a la misma se añadió 3-etil-4-fluorobenzonitrilo (292 mg). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración, y se vertió agua a la misma. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto (6a) (151,8 mg, rendimiento 54%) en forma de una sustancia espumosa de color blanco.

60 Ejemplo 6b

3-Etil-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (6)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (6) (rendimiento 48%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (6a) en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 7

5 5-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarboxiamida (7)

Ejemplo 7a

5-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarbonitrilo (7a)

10 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el compuesto (7a) (rendimiento 30%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando el compuesto (5a) en lugar del compuesto (1a) y adicionalmente utilizando 5-bromo-2-piridincarbonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo.

Ejemplo 7b

15 5-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-2-piridincarboxiamida (7)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (7) (rendimiento 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (7a) en lugar del compuesto (1b).

20 Ejemplo 8

4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzamida (8)

25 Ejemplo 8a

4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzonitrilo (8a)

30 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el compuesto (8a) (rendimiento 30%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando el compuesto (5a) en lugar del compuesto (1a) y adicionalmente utilizando 4-bromo-3-metilbenzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo.

Ejemplo 8b

35 4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-metilbenzamida (8)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (8) (rendimiento 69%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (8a) en lugar del compuesto (1b).

40 Ejemplo 9

2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (9)

Ejemplo 9a

45 2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (9a)

De acuerdo con el Ejemplo 1b, el compuesto (9a) (rendimiento 99%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (5a) en lugar del compuesto (1a).

50 Ejemplo 9b

2-(Terc-butilamino)-4-(3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamida (9)

55 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (9) (rendimiento 57%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (9a) en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 10

60 4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzamida (10)  
Ejemplo 10a

4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-nitrobenzonitrilo (10a)

Se añadieron 4-cloro-3-nitrobenzocarbonitrilo (331 mg) y carbonato de cesio (700 mg) a una solución del compuesto (1a) (500 mg) en acetonitrilo (5,5 mL), y la mezcla se agitó calentando a 70°C durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se sometió a lavado en suspensión (acetonitrilo/metanol), para obtener de ese modo el compuesto (10a) (470 mg, rendimiento 64%) en forma de un sólido de color blanco lechoso.

#### Ejemplo 10b

3-Amino-4-(3-isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzocarbonitrilo (10b)

Una solución del compuesto (10a) (470 mg), polvo de hierro (584 mg) y cloruro de amonio (470 mg) en THF (3,5 mL), metanol (3,5 mL) y agua (3,5 mL) se agitó calentando a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se dejó reposar para su refrigeración, se filtró y el producto filtrado se concentró. Se añadió agua al residuo obtenido para precipitar un sólido, que se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto (10b) (390 mg, rendimiento 89%) en forma de un sólido de color blanco lechoso.

#### Ejemplo 10c

4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzocarbonitrilo (10c)

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (192 mg) a una solución del compuesto (10b) (190 mg) en diclorometano (2,7 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadieron ácido trifluoroacético (0,45 mL) y acetona (67 µl) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (10c) (208,6 mg, rendimiento 99%) en forma de una sustancia espumosa de color blanco.

#### Ejemplo 10d

4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzamidina (10)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (10) (rendimiento 75%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (10c) en lugar del compuesto (1b).

#### Ejemplo 11

3-(Ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamidina (11)

#### Ejemplo 11a

3-(Ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzocarbonitrilo (11a)

De acuerdo con el Ejemplo 10c, el compuesto (11a) (rendimiento 95%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando ciclobutanona en lugar de acetona.

#### Ejemplo 11b

3-(Ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)benzamidina (11)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (11) (rendimiento 93%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (11a) en lugar del compuesto (1b).

#### Ejemplo 12

4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzamidina (12)

#### Ejemplo 12a

4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzocarbonitrilo (12a)

De acuerdo con el Ejemplo 10a, 4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-nitrobenzocarbonitrilo (rendimiento 61%) en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando compuesto (5a) en lugar del compuesto (1a).

5 De acuerdo con el Ejemplo 10b, el 3-amino-4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo (rendimiento 93%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando 4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-nitrobenzocarbonitrilo en lugar del compuesto (10a).

10 De acuerdo con el Ejemplo 10c, el 4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzocarbonitrilo se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando (rendimiento 84%) 3-amino-4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo en lugar del compuesto (10b).

Ejemplo 12b

15 4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-3-(isopropilamino)benzocarbonitrilo (12)

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (12) (rendimiento 81%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (12c) en lugar del compuesto (1b).

20 Ejemplo 13

3-(Ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo (13)

25 De acuerdo con el Ejemplo 12a, el 3-(ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo (Rendimiento 88%) se obtuvo en forma de una sustancia espumosa de color blanco utilizando ciclobutanona en lugar de acetona.

30 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (13) (rendimiento 82%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-(ciclobutilamino)-4-(3-Isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 14

35 2-(Terc-butilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)-benzocarbonitrilo (14)

Ejemplo 14a

40 4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol (14a)

Una solución de diisopropilamina (15,4 mL) en THF (130 mL) se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota n-butilo litio a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno (38 mL). Después de 20 minutos, se añadió una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (15,4 g) en THF (80 mL) gota a gota a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de trifluoroacetato de etilo (12,6 mL) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y esta se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 Se añadió monohidrato de hidrazina (25 mL) a una solución de la sustancia oleosa incolora anterior en etanol (250 mL), y la mezcla se agitó durante la noche calentando a 90°C. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

55 Se añadió hidruro de sodio (485 mg) a una solución de la sustancia oleosa incolora anterior (2,27 g) en DMF (25,6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después, se añadió a la misma solución de 4-metoxibencilo (1,34 mL) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (hexano/acetato de etilo) para obtener 4-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-indazol (3,1 g, 75%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. De acuerdo con el Ejemplo 1a, el compuesto (14a) (400 mg, rendimiento

60

total de tres etapas: 15%) se obtuvo en forma de un sólido lechoso de color blanco utilizando 4-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-indazol en lugar de 4-bromo-3-(isopropil)-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol y utilizando adicionalmente hidrocloreto de 4-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol en lugar de 3-(1H-imidazol-4-il)piridina.

5 Ejemplo 14b

2-(Terc-butilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (14)

10 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el compuesto (14b) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (14a) en lugar del compuesto (1a). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (14) (rendimiento total de dos etapas: 76%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (14b) en lugar del compuesto (1b).

15 Ejemplo 15

2-(Etilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (15)

20 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 2-(etilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (14a) en lugar del compuesto (1a) y adicionalmente utilizando 4-bromo-2-(etilamino)benzonitrilo en lugar de -4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo. El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

25 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (15) (rendimiento total de dos etapas: 92%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 2-(etilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

30 Ejemplo 16

2-(Terc-butilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (dieciséis)

35 Ejemplo 16a

4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol (16a)

40 De acuerdo con el Ejemplo 14a, el compuesto (16a) (rendimiento total de dos etapas: 7%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando hidrocloreto de 3-(1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreto de 4-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 16b

2-(Terc-butilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (16)

45 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 2-(terc-butilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (16a) en lugar del compuesto (1a). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

50 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (16) (rendimiento total de dos etapas: 99%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 2-(terc-butilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

55 Ejemplo 17

3-Metil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (17)

60 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 3-metil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (16a) en lugar del compuesto (1a) y adicionalmente utilizando 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo. El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (17) (rendimiento total de dos etapas: 36%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-metil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

5 Ejemplo 18

3-Etil-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (18)

10 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 3-etil-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un compuesto sólido de color blanco lechoso utilizando (14a) en lugar del compuesto (1a) y adicionalmente utilizando 3-etil-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo. El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

15 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (18) (rendimiento total de dos etapas: 19%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-etil-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

20 Ejemplo 19

3-Etil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (19)

25 De acuerdo con el Ejemplo 1b, el 3-etil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (16a) en lugar del compuesto (1a) y utilizando adicionalmente 3-etil-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo. El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

30 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (19) (rendimiento total de dos etapas: 23%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-etil-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 20

35 3-(Isopropilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (20)

Ejemplo 20a

3-Amino-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (20a)

40 De acuerdo con el Ejemplo 10a, el 4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)-3-nitrobenzonitrilo (Rendimiento 90%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (14a) en lugar del compuesto (1a).

45 De acuerdo con el Ejemplo 10b el compuesto (20a) (rendimiento 93%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando 4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)-3-nitrobenzonitrilo en lugar del compuesto (10a).

50 Ejemplo 20b

3-(Isopropilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (20)

55 De acuerdo con el Ejemplo 10c, el 3-(isopropilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (20b) en lugar del compuesto (10b). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

60 De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (20) (rendimiento total de dos etapas: 94%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-(isopropilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4 il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 21

3-(Ciclobutilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (21)

De acuerdo con el Ejemplo 10c, el 3-(ciclobutilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-1-il indazol)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (20b) en lugar del compuesto (10b) y utilizando adicionalmente ciclobutanona en lugar de acetona. El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (21) (rendimiento total de dos etapas: 96%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-(ciclobutilamino)-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 22

3-(Isopropilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (22)

Ejemplo 22a

3-amino-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo (22a)

De acuerdo con el Ejemplo 10a, el 3-nitro-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (16a) en lugar del compuesto (1a). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

De acuerdo con el Ejemplo 10b, el compuesto (22b) (rendimiento total de dos etapas: 88%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando 3-nitro-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (10a).

Ejemplo 22b

3-(Isopropilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (22)

De acuerdo con el Ejemplo 10c, el 3-(isopropilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (22b) en lugar del compuesto (10b). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (22) (rendimiento total de dos etapas: 96%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-(isopropilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 23

3-(Ciclobutilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (23)

De acuerdo con el Ejemplo 10c, el 3-(ciclobutilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (22a) en lugar del compuesto (10b). El sólido de color blanco lechoso se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. De acuerdo con el Ejemplo 1c, el compuesto (23) (rendimiento 93%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-(ciclobutilamino)-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzonitrilo en lugar del compuesto (1b).

Ejemplo 24

3-Amino-4-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (24)

A una solución del compuesto (20a) (50 mg) en DMSO (0,5 mL) se le añadieron una solución 4 N de hidróxido de sodio acuoso (56 µL) y una solución de peróxido de hidrógeno acuoso (25 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la terminación de la reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, y después la mezcla se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó mediante la adición de sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se sometió a lavado de la suspensión con acetonitrilo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto (24) (33 mg, rendimiento 63%) en forma de un sólido de color blanco lechoso.

Ejemplo 25

3-Amino-4-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)benzamida (25)

5 De acuerdo con el Ejemplo 24, el compuesto (25) (rendimiento 65%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco lechoso utilizando el compuesto (22a) en lugar del compuesto (20a).

Ejemplo 26

10 3-Metil-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (26)

Ejemplo 26a

4-Bromo-1-{(2-trimetilsilil)etoxi}metoxi-1H-indol (26a)

15 El 4-bromo-1H-indol (5,25 g) se disolvió en dimetilformamida (75 mL), y se añadió hidruro de sodio (1,40 g) enfriando con hielo. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió a esto cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5,17 mL). La solución de reacción se agitó calentando a 70°C durante 30 minutos, se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (26a) (7,74 g, 89%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

20

Ejemplo 26b

25 4-{4-(1-Metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (26b)

El compuesto (26a) (4,00 g), dihidrocloruro de 4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazol (2,72 g), óxido de cobre (I) (44 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (97 µl), carbonato de cesio (10,4 g), y polietilenglicol (2,45 g) se suspendieron en dimetilsulfóxido (12,5 mL), y la suspensión se agitó a 150°C durante 24 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener 4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-{2-(trimetilsilil)etoxi}metoxi-1H-indol, que se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. El 4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-{2-(trimetilsilil)etoxi}metoxi-1H-indol se disolvió en fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF) (25 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (26b) (1,00 g, 31%) en forma de un sólido marrón.

30

35

40

Ejemplo 26c

3-Metil-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (26)

45 El compuesto (26b) (50 mg), 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (38 mg), y carbonato de cesio (123 mg) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1,0 mL), y la solución se agitó a 120°C durante 3 horas, después de lo cual se añadieron a la misma una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (70 µl) y una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (26) (35 mg, rendimiento 47%) en forma de un sólido de color blanco.

50

Ejemplo 27

55 3-Etil-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (27)

De acuerdo con el Ejemplo 26c, el compuesto (27) (58%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-etil-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

60

Ejemplo 28

3-Fluoro-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (28)

De acuerdo con el Ejemplo 26c, el compuesto (28) (66%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

Ejemplo 29

3-Cloro-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (29)

De acuerdo con el Ejemplo 26c, el compuesto (29) (42%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

Ejemplo 30

3-Bromo-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (30)

De acuerdo con el Ejemplo 26c, el compuesto (30) (38%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

Ejemplo 31

3-Amino-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (31)

Ejemplo 31a

3-Amino-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzonitrilo (31a)

El compuesto (26b) (200 mg), 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (166 mg), y carbonato de potasio (210 mg) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2,3 mL), y la solución se agitó a 80°C durante 1 hora. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener 4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}-3-nitro-benzonitrilo, que fue utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional. El 4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}-3-nitro-benzonitrilo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 mL), metanol (1,5 mL) y HCl 2 M (1,5 mL) y se añadió a esto polvo de hierro (215 mg), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante la modificación TH0075 de la especificación después de entrar en la fase nacional de evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (31a) (108 mg, 37%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo 31b

3-Amino-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (31)

El compuesto (31a) (30 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 mL), y se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (40 µl) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (14 µl), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (31) (13 mg, 41%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 32

3-(Etilamino)-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (32)

El compuesto (31a) (40 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (44 mg) se suspendieron en THF (0,52 mL) y a esto se añadieron acetaldehído (12 µl) y ácido acético (0,1 mL), seguido de agitación durante 30 minutos. Después de añadir metanol a la solución de reacción, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (0,4 mL), y a esto se añadieron una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (40 µl) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (14 µl), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (32) (21 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo 33

3-(Isopropilamino)-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (33)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 32, el compuesto (33) (65%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando acetona en lugar de acetaldehído.

## Ejemplo 34

10 2-(Etilamino)-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (34)

- 15 El compuesto (26b) (50 mg), yoduro de cobre (15 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (32 µl), carbonato de cesio (155 mg), y 4-bromo-2-(etilamino)benzonitrilo (51 mg) se suspendieron en 1,4-dioxano (1,0 mL), y la suspensión se agitó a 150°C durante 24 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1,0 mL), y a esto se añadieron una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (70 µl) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (64 µl), seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (34) (33 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20

## Ejemplo 35

25 2-(Terc-butilamino)-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (35)

De acuerdo con el Ejemplo 34, el compuesto (35) (54%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 4-bromo-2-(terc-butilamino)benzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-(etilamino)benzonitrilo.

## Ejemplo 36

30 3-Metil-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (36)

## Ejemplo 36a

35 4-{4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (36a)

- 40 De acuerdo con el Ejemplo 26b, el compuesto (36a) (18%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo utilizando dihidrocloruro de 4-(piridin-3-il)-1H-imidazol en lugar de dihidrocloruro 4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazol.

## Ejemplo 36b

3-Metil-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (36)

- 45 El compuesto (36a) (40 mg), 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (25 mg), y carbonato de potasio (52 mg) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1,0 mL), y la solución se agitó a 120°C durante 3 horas. A continuación, se añadieron una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (70 µl) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (35 µl) a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (36) (57 mg, 95%) en forma de un sólido de color blanco.
- 50

## Ejemplo 37

55 3-Etil-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (37)

De acuerdo con el Ejemplo 36b, el compuesto (37) (80%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-etil-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

## Ejemplo 38

3-Fluoro-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (38)

De acuerdo con el Ejemplo 36b, el compuesto (38) (94%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

Ejemplo 39

5

3-Cloro-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (39)

De acuerdo con el Ejemplo 36b, el compuesto (39) (98%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo.

10

Ejemplo 40

3-Amino-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (40)

15 Ejemplo 40a

3-Amino-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzonitrilo (40a)

20 De acuerdo con el Ejemplo 31a, el compuesto (40a) (89%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (36a) en lugar del compuesto (26b).

Ejemplo 40b

25

3-Amino-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (40)

De acuerdo con el Ejemplo 31b, el compuesto (40) (29%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (40a) en lugar del compuesto (31a).

30 Ejemplo 41

3-(Etilamino)-4-14-(4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (41)

35 De acuerdo con el Ejemplo 32, el compuesto (41) (29%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (40a) en lugar del compuesto (31a).

Ejemplo 42

40 3-(Isopropilamino)-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (42)

De acuerdo con el Ejemplo 33, el compuesto (42) (71%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (40a) en lugar del compuesto (31a).

Ejemplo 43

45 2-(Etilamino)-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (43)

De acuerdo con el Ejemplo 34, el compuesto (43) (89%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (36a) en lugar del compuesto (26b).

50 Ejemplo 44

2-(Terc-butilamino)-4-{4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (44)

55 De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (44) (86%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (36a) en lugar del compuesto (26b).

Ejemplo 45

60 3Etil-4-{3-metil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (45)

Ejemplo 45a

4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-indol (45a)

El 4-Bromo-3-metil-1H-indol (1,33 g) se disolvió en dimetilformamida (20 mL), y se añadió hidruro de sodio (0,33 g) enfriando con hielo. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se añadió a la misma cloruro de p-metoxibencilo (0,95 mL). La solución de reacción se agitó calentando a 70°C durante 30 minutos y se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente mediante evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (45a) (2,09 g, 99%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

## Ejemplo 45b

3-Metil-4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (45b)

El compuesto (45a) (1,04 g), dihidrocloruro de 4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazol (1,04 g), óxido de cobre (I) (45 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (101 µl), y carbonato de cesio (5,13 g) se suspendieron en dimetilsulfóxido (6,3 mL), y la suspensión se agitó a 150°C durante 12 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener 3-metil-4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-(4-metoxibencil)-1H-indol, que se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. El 3-metil-4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-(4-metoxibencil)-1H-indol se disolvió en anisol (2,0 mL) y ácido trifluoroacético (3,7 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de HCl, y la capa acuosa se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico 5 M, y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El acetonitrilo se añadió al residuo y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener el compuesto (45b) (0,2 g, 23%) en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo 45c

3-Etil-4-{3-metil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (45)

De acuerdo con el Ejemplo 27, el compuesto (45) (60%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (45b) en lugar del compuesto (26b).

## Ejemplo 46

2-(Terc-butilamino)-4-{3-metil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (46)

De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (46) (77%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (45b) en lugar del compuesto (26b).

## Ejemplo 47

2-(Terc-butilamino)-4-{3-metil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazol o-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (47)

## Ejemplo 47a

4-{4-piridin-3-il}-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (47a)

De acuerdo con el Ejemplo 45b, el compuesto (47a) (28%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando dihidrocloruro de 4-(piridin-3-il)-1H-imidazol en lugar de dihidrocloruro de 4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazol.

## Ejemplo 47b

2-(Terc-butilamino)-4-{3-metil-4-(4-(piridin-3-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (47)

De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (47) (9%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (47a) en lugar del compuesto (26b).

## Ejemplo 48 8

2-(Terc-butilamino)-4-{3-etil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (48)

## Ejemplo 48a

## 4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-carbaldehído (48a)

5 De acuerdo con el Ejemplo 45a, el compuesto (48a) (87%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa utilizando 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído en lugar de 4-bromo-3-metil-1H-indol.

## Ejemplo 48b

## 4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-3-vinil-1H-indol (48b)

10 Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,14 g) en tetrahidrofurano (6,0 mL), y a esta solución se le añadió n-butil litio (solución 2,64 M en hexano de 1,16 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación se añadió a la misma una solución del compuesto (48a) (0,91 g) en tetrahidrofurano (2,0 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se repartió con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (48b) (0,864 g, 95%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

## Ejemplo 48c

## 3-Etil-4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (48c)

25 El compuesto (48b) (0,86 g), dihidrocloruro de 4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazol (0,83 g), óxido de cobre (I) (36 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (66 µl), y carbonato de cesio (4,09 g) se suspendieron en dimetilsulfóxido (5,0 mL), y la suspensión se agitó a 150°C durante 12 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación para obtener 4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-(4-metoxibencil)-3-vinil-1H-indol, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 El 4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1-(4-metoxibencil)-3-vinil-1H-indol e hidróxido de paladio (450 mg) se suspendieron en ciclohexeno (2,0 mL) y etanol (4,0 mL) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en anisol (2,0 mL) y ácido trifluoroacético (3,7 mL), y la solución se calentó a reflujo durante 48 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de HCl, y la capa acuosa se neutralizó con solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio, y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El acetonitrilo se añadió al residuo y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener el compuesto (48c) (0,05 g, 7%) en forma de un sólido de color pardo.

## Ejemplo 48d

40 2-(Terc-butilamino)-4-{3-etil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (48)

De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (48) (63%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (48c) en lugar del compuesto (26b).

45 Ejemplo 49

## 3-Etil-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-3-propil-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (49)

## Ejemplo 49a

50 (E)/(Z)-4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(prope-1-enil)-1H-indol (49a)

De acuerdo con el Ejemplo 48b, el compuesto (49a) (90%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora utilizando bromuro de etiltrifenilfosfonio en lugar de bromuro de metiltrifenilfosfonio.

55 Ejemplo 49b

## 4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-3-propil-1H-indol (49b)

60 De acuerdo con el Ejemplo 48c, el compuesto (49b) (43%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo utilizando el compuesto (49a) en lugar del compuesto (48b).

## Ejemplo 49c

3-Etil-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-3-propil-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (49)

De acuerdo con el Ejemplo 27, el compuesto (49) (58%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (49b) en lugar del compuesto (26b).

5

Ejemplo 50

2-(Terc-butilamino)-4-{4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-3-propil-1H-indol-1-il}benzamida (50)

10 De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (50) (79%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (49b) en lugar del compuesto (26b).

Ejemplo 51

15 3-Etil-4-{3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (51)

Ejemplo 51a

1-(4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-indo-3-il)etanona (51a)

20

De acuerdo con el Ejemplo 45a, el compuesto (51a) (85%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora utilizando 1-(4-bromo-1H-indo-3-il)etanona en lugar de 4-bromo-3-metil-1H-indol.

Ejemplo 51b

25

4-Bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(prope-1-en-2-il)-1H-indol (51b)

De acuerdo con el Ejemplo 48b, el compuesto (51b) (90%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora utilizando el compuesto (51a) en lugar del compuesto (48a).

30

Ejemplo 51c

3-Isopropil-4-{4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il}-1H-indol (51c)

35

De acuerdo con el Ejemplo 48c, el compuesto (51c) (10%) se obtuvo en forma de un compuesto sólido de color pardo utilizando (51b) en lugar del compuesto (48b).

Ejemplo 51d

40 3-Etil-4-{3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (51)

De acuerdo con el Ejemplo 27, el compuesto (51) (57%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (51c) en lugar del compuesto (26b).

45 Ejemplo 52

2-(Terc-butilamino)-4-{3-isopropil-4-(4-(1-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-imidazolo-1-il)-1H-indol-1-il}benzamida (52)

50 De acuerdo con el Ejemplo 35, el compuesto (52) (64%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco utilizando el compuesto (51c) en lugar del compuesto (26b).

Además, las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos sintetizados en los Ejemplos anteriores se muestran en la siguiente Tabla.

[Tabla 1]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,06 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,64 (1H, s), 8,42 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 8,25 (1H, d, J =1,8 Hz), 8,19-8,14 (2H, m), 7,91 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,60 (1H, t, J =8,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J =8,1, 5,4 Hz), 7,30 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,13 (1H, d, J =2,7 Hz), 6,87 (1H, dd, J =8,1, 2,7 Hz), 2,79 (1H, q, J =5,4 Hz), 1,35 (9H, s), 1,09 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 494[M + H] $^+$ .
2		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,09 (2H, dd, J =2,7, 1,8 Hz), 8,46 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J =8,1, 2,7 Hz), 8,30 (1H, s), 8,26-8,10 (3H, m), 7,75 (1H, br s), 7,68 (1H, t, J =8,1 Hz), 7,44-7,41 (2H, m), 2,85 (1H, q, J =8,1 Hz), 1,15 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 424[M + H] $^+$ .
3		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,07 (1H, s), 8,42 (1H, d, J =5,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,24-8,16 (3H, m), 8,02 (1H, dd, J =8,1, 2,7 Hz), 7,70-7,68 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J =8,1, 5,4 Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 7,30 (1H, d, J =5,4 Hz), 2,84 (1H, q, J =8,1 Hz), 1,08 (6H, d, J =6,8 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 457[M + H] $^+$ .

[Tabla 2]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
4		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,10 (1H, d, J =1,8 Hz), 8,46 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 8,33 (1H, d, J =1,8 Hz), 8,23-8,18 (2H, m), 8,01 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J =8,1, 1,8 Hz), 7,52-7,47 (5H, m), 7,31 (1H, d, J =5,4 Hz), 2,87 (1H, q, J =8,1 Hz), 2,13 (3H, s), 1,12 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 437[M + H] $^+$ .

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
5		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,27 (1H, br s), 8,24 (1H, d, J =2. 7 Hz), 8,6-8,3 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,75-7,71 (3H, m), 7,54 (1H, t, J =8,1 Hz), 7,39 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,27 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,86 (3H, s), 2,88 (1H, q, J =8,1 Hz), 1,11 (6H, d, J =6,8 Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 460[M + H] <sup>+</sup> .
6		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,12 (1H, br s), 8,02 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J =8,1, 2,7 Hz), 7,73 (2H, d, J =10,8 Hz), 7,54-7,48 (3H, m), 7,38 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,24 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,86 (3H, s), 2,88 (1H, q, J =8,1 Hz), 2,50-2,45 (2H, m), 1,11 (6H, d, J =5,4 Hz), 1,00 (3H, t, J =8,1 Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 454[M + H] <sup>+</sup> .

[Tabla 3]

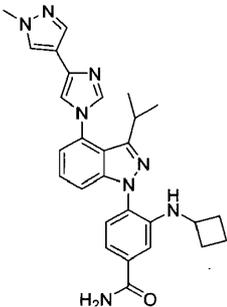
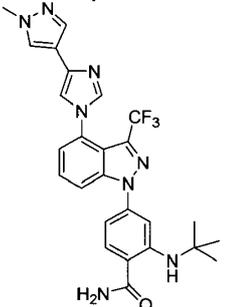
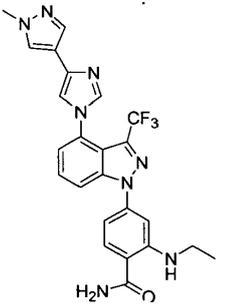
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
7		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,07 (1H, d, J =2,1 Hz), 8,40 (1H, dd, J =8,4, 2,1 Hz), 8,24 (1H, d, J =8,4 Hz), 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, d, J =8,4 Hz), 8,01 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,72 (3H, s), 7,65 (1H, t, J =8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,86 (3H, s), 2,85 (1H, q, J =8,1 Hz), 1,14 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 427[M + H] <sup>+</sup> .
8		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,09 (1H, br s), 8,01 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,90 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,73 (2H, d, J =10,8 Hz), 7,53-7,50 (3H, m), 7,39 (1H, d, J =10,8 Hz), 7,25 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,86 (3H, s), 2,87 (1H, q, J =8,1 Hz), 2,15 (3H, s), 1,11 (6H, d, J =6,8 Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 440[M + H] <sup>+</sup> .

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
9		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,68 (1H, s), 7,95 (4H, m), 7,80 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,71 (2H, s), 7,61 (1H, t, J =8,1 Hz), 7,27 (1H, d, J =8,1 Hz), 7,16 (1H, d, J =2,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J =8,1, 1,8 Hz), 3,86 (3H, s), 2,83 (1H, q, J =8,1 Hz), 1,39 (9H, s), 1,12 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 497[M + H] $^+$ .

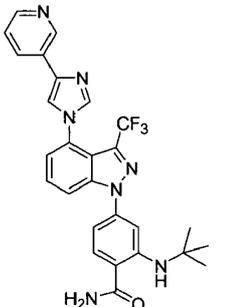
[Tabla 4]

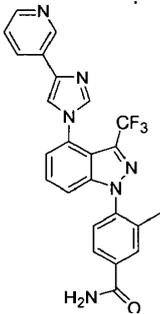
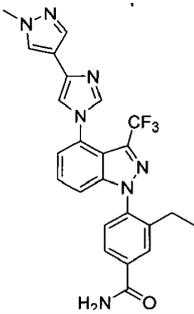
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
10		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,10 (1H, s), 8,46 (1H, d, J =5,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,23-8,19 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,58-7,55 (2H, m), 7,46-7,27 (5H, m), 5,21 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,74 (1H, q, J =5,4 Hz), 2,84 (1H, q, J =5,4 Hz), 1,13 (12H, dd, J =8,1, 5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 480[M + H] $^+$ .
11		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,10 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,46 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,23-8,19 (2H, m), 7,57 (2H, d, J =2,7 Hz), 7,46-7,38 (3H, m), 7,33-7,30 (3H, m), 5,60 (1H, d, J =8,1 Hz), 4,03-4,00 (1H, m), 2,86 (1H, q, J =5,4 Hz), 2,40-2,36 (2H, m), 1,74-1,70 (4H, m), 1,15 (7H, d, J =6,8 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 492[M + H] $^+$ .
12		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,00 (1H, d, J =1,8 Hz), 7,94 (1H, s), 7,72-7,72 (2H, m), 7,55-7,54 (2H, m), 7,40-7,39 (3H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 5,21 (1H, d, J =8,1 Hz), 3,86 (3H, s), 3,81-3,68 (1H, m), 2,85 (1H, q, J =5,4 Hz), 1,12 (12H, dd, J =8,1, 2,7 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 483 [M + H] $^+$ .

[Tabla 5]

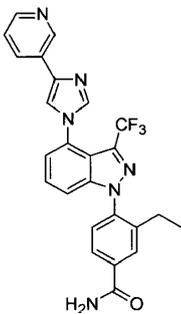
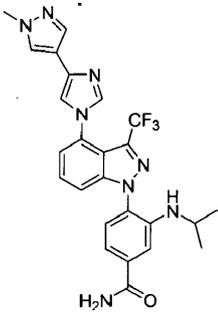
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
13		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,01 (1H, br s), 7,99 (1H, d, J =2,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,72 (2H, s), 7,59-7,37 (3H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 5,60 (1H, d, J =8,1 Hz), 4,01-3,98 (1H, m), 3,86 (3H, s), 2,85 (1H, q, J =5,4 Hz), 2,39-2,36 (2H, m), 1,72 (4H, br s), 1,13 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 495[M + H] $^+$ .
14		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,72 (1H, s), 7,99 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,94 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,86 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,78 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,52 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,14 (1H, d, J =2,7 Hz), 6,91 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 3,87 (3H, s), 1,39 (9H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 523 [M + H] $^+$ .
15		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,44 (1H, t, J =2,7 Hz), 8,13 (1H, d, J =8,1 Hz), 8,00 (1H, s), 7,95-7,94 (2H, m), 7,83 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,76 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,03 (1H, d, J =1,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,27 (2H, q, J =5,4 Hz), 1,30 (3H, t, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 495[M + H] $^+$ .

[Tabla 6]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
16		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,14 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,53 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,26-8,25 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,09 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,93 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,88 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,65 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J =5,4, 2,7 Hz), 7,20 (1H, d, J =1,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 1,45 (9H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 520[M + H] $^+$ .

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
17		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,23-8,20 (3H, m), 8,11 (2H, d, J =5,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J =5,4, 2,7 Hz), 7,76 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,67 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,62-7,59 (3H, m), 2,13 (3H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 463 [M + H] $^+$ .
18		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,20 (1H, s), 8,10 (1H, d, J =1,8 Hz), 7,97 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 7,93 (2H, s), 7,73-7,64 (4H, m), 7,56 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,52 (1H, d, J =5,4 Hz), 3,87 (3H, s), 2,40 (2H, q, J =5,4 Hz), 1,03 (3H, t, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 480[M + H] $^+$ .

[Tabla 7]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
19		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,09 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,24-8,20 (2H, m), 8,12-8,11 (2H, m), 7,98 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 7,75 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,66 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,61-7,59 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 2,40 (2H, q, J =5,4 Hz), 1,04 (3H, t, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 477[M + H] $^+$ .
20		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,07 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,68 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,51-7,43 (4H, m), 7,29 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 5,04 (1H, d, J =5,4 Hz), 3,87 (3H, s), 3,78 (1H, q, J =5,4 Hz), 1,10 (6H, d, J =2,7 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 509[M + H] $^+$ .

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
21		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,06 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,68 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,48-7,46 (2H, m), 7,30-7,28 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 5,62 (1H, d, J =5,4 Hz), 4,01 (1H, q, J =5,4 Hz), 3,87 (3H, s), 2,34-2,30 (2H, m), 1,83-1,77 (2H, m), 1,70-1,66 (2H, m); LRMS (ESI) $m/z$ 521[M + H] $^+$ .

[Tabla 8]

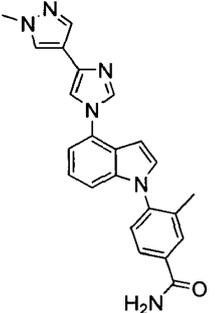
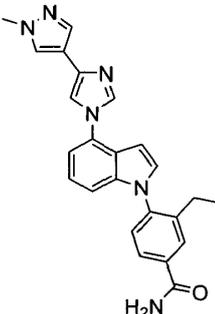
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
22		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,09 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,47 (1H, dd, J =2,7, 1,8 Hz), 8,22 (1H, dt, J =5,4, 1,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,71 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,54 (2H, dd, J =5,4, 2,7 Hz), 7,46-7,44 (2H, m), 7,30 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J =5,4, 2,7 Hz), 5,06 (1H, d, J =5,4 Hz), 3,77 (1H, q, J =5,4 Hz), 1,10 (6H, d, J =5,4 Hz); LRMS (ESI) $m/z$ 506 [M + H] $^+$ .
23		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,10 (1H, d, J =2,7 Hz), 8,48 (1H, dd, J =2,7, 1,8 Hz), 8,22 (1H, d, J =5,4 Hz), 8,14 (1H, s), 8,06-8,04 (2H, m), 7,71 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,53 (2H, dd, J =8,1, 2,7 Hz), 7,46-7,44 (2H, m), 7,30 (2H, d, J =5,4 Hz), 5,64 (1H, d, J =2,7 Hz), 4,02 (1H, q, J =5,4 Hz), 2,32-2,31 (2H, m), 1,83-1,78 (2H, m), 1,70-1,66 (2H, m); LRMS (ESI) $m/z$ 518[M + H] $^+$ .
24		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7,94 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,68 (1H, t, J =5,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,49-7,47 (3H, m), 7,30 (1H, d, J =5,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J =5,4, 1,8 Hz), 5,43 (2H, br s), 3,87 (3H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 467[M + H] $^+$ .

[Tabla 9]

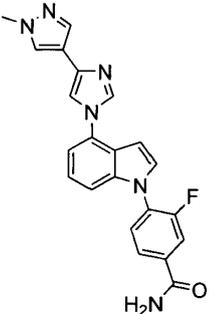
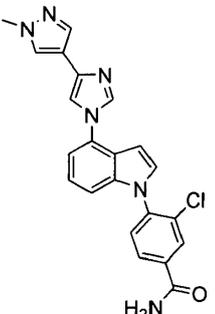
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
25		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,09 (1H, d, $J$ =1,8 Hz), 8,47 (1H, dd, $J$ =5,4, 1,8 Hz), 8,21 (1H, dt, $J$ =5,4, 1,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,71 (1H, t, $J$ =5,4 Hz), 7,54-7,53 (2H, m), 7,47-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, d, $J$ =5,4 Hz), 7,19 (1H, dd, $J$ =5,4, 2,7 Hz), 5,45 (2H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 464 $[M + H]^+$ .
26		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ): $\delta$ : 8,16 (1H, d, $J$ =1,5 Hz), 8,11 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J$ =1,7 Hz), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J$ =8,0, 1,7 Hz), 7,88 (1H, d, $J$ =1,5 Hz), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J$ =3,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J$ =8,0 Hz), 7,29 (1H, d, $J$ =0,5 Hz), 7,28 (1H, d, $J$ =0,5 Hz), 7,06 (1H, dd, $J$ =3,4, 3,4 Hz), 6,85 (1H, d, $J$ =3,4 Hz), 3,88 (3H, s), 2,09 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 397 $[M + H]^+$ .
27		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ): $\delta$ : 8,17 (1H, d, $J$ =1,5 Hz), 8,15 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J$ =2,0 Hz), 7,99 (1H, s), 7,91 (1H, dd, $J$ =8,0, 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, $J$ =1,5 Hz), 7,77 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J$ =3,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J$ =8,0 Hz), 7,28 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J$ =2,2 Hz), 7,02 (1H, ddd, $J$ =0,7, 3,4, 5,6 Hz), 6,85 (1H, dd, $J$ =3,4, 0,7 Hz), 3,88 (3H, s), 2,42-2,33 (2H, m), 0,99 (3H, t, $J$ =7,6 Hz).; LRMS (ESI) $m/z$ 411 $[M + H]^+$ .

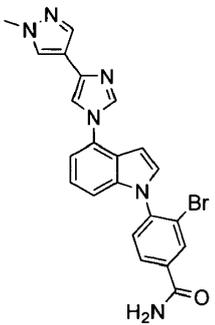
[Tabla 10]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
25		RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,09 (1H, d, $J$ =1,8 Hz), 8,47 (1H, dd, $J$ =5,4, 1,8 Hz), 8,21 (1H, dt, $J$ =5,4, 1,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,71 (1H, t, $J$ =5,4 Hz), 7,54-7,53 (2H, m), 7,47-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, d, $J$ =5,4 Hz), 7,19 (1H, dd, $J$ =5,4, 2,7 Hz), 5,45 (2H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 464 $[M + H]^+$ .

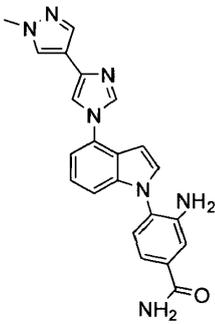
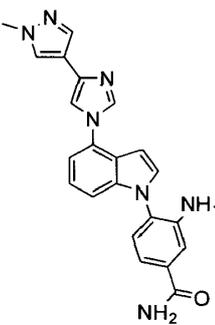
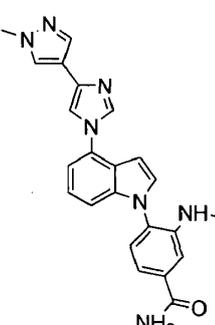
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
26		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,16 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8, 11 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J=8,0, 1,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=0,5$ Hz), 7,28 (1H, d, $J=0,5$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=3,4, 3,4$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 3,88 (3H, s), 2,09 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 97 $[\text{M} + \text{H}]^+$
27		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,17 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,91 (1H, dd, $J=8,0, 2,0$ Hz), 7,89 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,02 (1H, ddd, $J=0,7, 3,4, 5,6$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=3,4, 0,7$ Hz), 3,88 (3H, s), 2,42-2,33 (2H, m), 0,99 (3H, t, $J=7,6$ Hz).; LRMS (ESI) $m/z$ 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[Tabla 11]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
28		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,23 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,02 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,81-7,78 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,34-7,0,34 (3H, m), 6,91 (1H, d, $J=2,9$ Hz), 3,88 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$
29		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,73 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,13 (1H, ddd, $J=0,5, 4,1, 4,9$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J=3,4, 0,5$ Hz), 3,88 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 417 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
30		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J=8,0, 2,0$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,30 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,09 (1H, ddd, $J=0,7, 4,6, 4,6$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J=3,4, 0,7$ Hz), 3,88 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 462 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[Tabla 12]

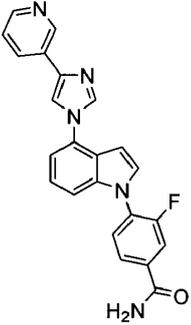
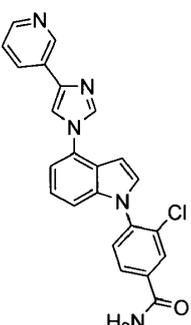
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
31		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,08 (1H, ddd, $J=3,4, 5,9, 0,7$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J=3,4, 0,7$ Hz), 5,06 (2H, s), 3,88 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 398 $[\text{M} + \text{H}]^+$
32		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=0,5$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,23 (1H, dd, $J=7,8, 1,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,06-7,02 (1H, m), 6,86 (1H, dd, $J=3,4, 0,7$ Hz), 4,70 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,15 (2H, dq, $J=5,7, 7,0$ Hz), 1,06 (3H, t, $J=7,0$ Hz).
33		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,16 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,40 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,24 (1H, dd, $J=8,0, 1,7$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,08-7,04 (1H, m), 6,88 (1H, dd, $J=3,4, 0,7$ Hz), 4,12 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 3,87 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 3,75-3,67 (1H, m), 1,05 (6H, d, $J=6,3$ Hz).; LR MS (ESI) $m/z$ 440 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[Tabla 13]

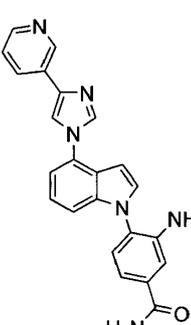
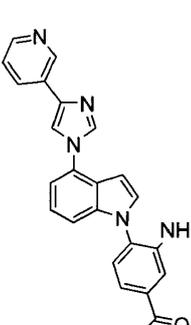
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
34		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, t, $J=5,1$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,83 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=0,5$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J=7,9, 0,7$ Hz), 7,27 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 6,79 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,21 (2H, dt, $J=5,1, 7,2$ Hz), 1,23 (3H, t, $J=7,2$ Hz).; LRMS (ESI) $m/z$ 426 [M + H] $^+$
35		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 8,74 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,98 (1H, s), 7,95 (1H, s ancho), 7,84 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J=8,0, 8,0$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,26 (1H, s), 6,90 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 1,39 (9H, s); LRMS (ESI) $m/z$ 454 [M + H] $^+$
36		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 9,15 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,52-7,46 (3H, m), 7,33 (2H, s), 7,09 (1H, s), 6,88 (1H, s), 2,49 (3H, s).; LRMS (ESI) $m/z$ 394 [M + H] $^+$

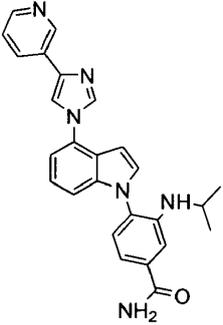
[Tabla 14]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
37		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 9,15 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,15 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,44 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 7,34-7,27 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,88 (1H, s), 2,43-2,35 (2H, m), 0,98 (3H, t, $J=7,6$ Hz).; LRMS (ESI) $m/z$ 408 [M + H] $^+$

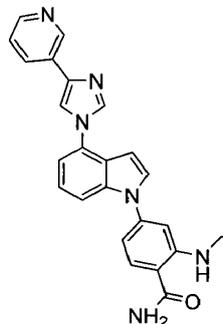
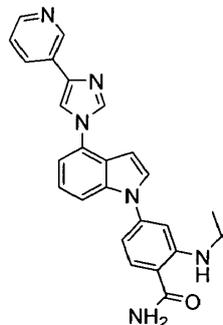
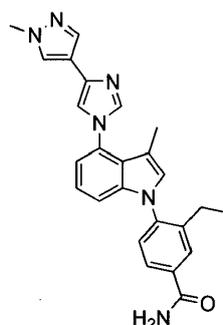
Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
38		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,16 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,33 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,27 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,25 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,03 (1H, dd, J=11,5, 1,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J=8,3, 1,7 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,39 (3H, s), 6,95 (1H, d, J=3,4 Hz).; LRMS (ESI) m/z398 [M + H] <sup>+</sup>
39		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,16 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,33 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,29-8,25 (3H, m), 8,07 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,75 (1H, d, J=4,6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=4,6, 7,6 Hz), 7,37 (1H, dt, J=1,5, 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,18 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=3,4 Hz).; LRMS (ESI) m/z414 [M + H] <sup>+</sup>

[Tabla 15]

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
40		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,16 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,47 (1H, dd, J=4,8, 1,7 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,27 (1H, dt, J=8,0, 2,0 Hz), 7,93 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,45 (1H, dt, J=0,7, 6,7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,35-7,29 (3H, m), 7,18 (1H, dt, J=1,5, 8,3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J=0,7, 3,4 Hz), 5,06 (2H, s).; LRMS (ESI) m/z395 [M + H] <sup>+</sup>
41		RMN H <sup>1</sup> (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,16 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,47 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,31 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,27 (1H, dt, J=7,0, 2,0 Hz), 8,04 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J=7,9, 4,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,34 (1H, dd, J=7,6, 1,2 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,18 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J=3,2 Hz), 4,71 (1H, t, J=5,7 Hz), 3,15 (2H, dq, J=5), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz).; LRMS (ESI) m/z423 [M + H] <sup>+</sup>

Núm. de compuesto	Fórmula estructural	Propiedades físicas
42		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 9,16 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 8,40 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,27 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 8,05 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 7,47-7,41 (3H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,10 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 4,13 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 3,72 (1H, dq, $J=8,3, 6,1$ Hz), 1,06 (6H, d, $J=6,1$ Hz); LRMS(ESI) $m/z$ 437 $[M+H]^+$

[Tabla 16]

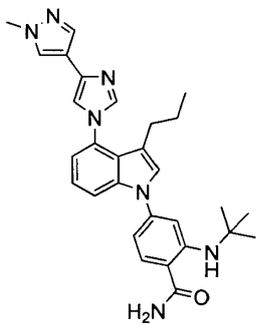
Núm. de compuesto.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
43		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ :9,16(1H,s), 8,47(1H,d, $J=4,6$ Hz), 8,40(1H,t, $J=4,6$ Hz), 8,38(1H,d, $J=1,2$ Hz), 8,31(1H,d, $J=1,2$ Hz), 8,27(1H, dt, $J=7,9, 2,0$ Hz), 7,98(1H,s), 7,89(1H,d, $J=3,4$ Hz), 7,85(1H,d, $J=8,3$ Hz), 7,74(1H,dd, $J=7,3, 1,2$ Hz), 7,45(1H,dd, $J=7,7, 5,0$ Hz), 7,38(1H,q, $J=7,6$ Hz), 7,37(1H,s), 7,29( 1H,s), 6,88(1H,d, $J=3,4$ Hz), 6,80(1H,d, $J=2,0$ Hz), 6,78(1H,dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 3,22(2 H,dq, $J=5,0, 7,2$ Hz), 1,24(3H,t, $J=7,2$ Hz), ; LRMS(ESI) $m/z$ 423 $[M+H]^+$
44		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ :9,15(1H,d, $J=1,7$ Hz), 8,75(1H,s), 8,47(1H,dd, $J=4,9, 1,5$ Hz), 8,39 (1H,d, $J=1,2$ Hz), 8,31(1H,d, $J=1,2$ Hz), 8,27(1H,dt, $J=7,9, 2,0$ Hz), 7,97(1H,s), 7,84( 1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,83(1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,66 (1H,d, $J=7,8$ Hz), 7,45(1H,dd, $J=7,6, 4,9$ Hz), 7,41(1H,t, $J=7,6$ Hz), 7,37(1H,dd, $J=7,6, 1,0$ Hz), 7,28(1H,s), 6,91(1H,d, $J=2,0$ Hz), 6,88(1H,d, $J=3,4$ Hz), 6,74(1H,dd, $J=8,3, 2,0$ Hz), 1,39(9H,s); LRMS(ESI) $m/z$ 451 $[M+ H]^+$
45		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ :8,11(1H,s), 8,02(1H,d, $J=1,7$ Hz), 7,92(1H,s), 7,89(1H,s),7,87(1 H,dd, $J=7,8,2,0$ Hz),7,71(1H,s),7,63(1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,49(1H,s), 7,38(2H,dd, $J=3, 2,4,4$ Hz), 7,21(1H,t, $J=7,8$ Hz), 7,10(1H,d , $J=7,3$ Hz), 7,04(1H,d, $J=8,3$ Hz), 3,85(3H, s), 2,43-2,35(2H,m), 1,88(3H,s), 1,00(3H, t, $J=7,6$ Hz); LRMS(ESI) $m/z$ 425 $[M+H]^+$

[Tabla 17]

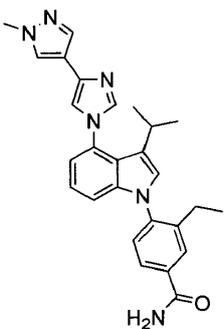
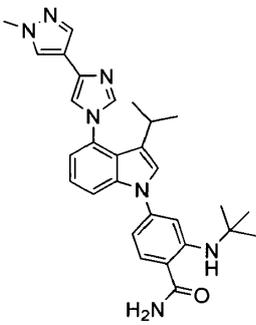
Núm. de compuesto,	Fórmula estructural	Propiedades físicas
46		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 8,74 (1H,s), 7,93(1H,s), 7,92(1H,s), 7,87(1H,d,J=1,5Hz), 7,79(1H,d,J=8,4Hz), 7,71(1H,s), 7,67(1H,d,J=8,4Hz), 7,59(1H,d,J=1,1Hz), 7,54(1H,d,J=0,7Hz), 7,31(1H,dd,J=8,4,7,3Hz), 7,24(1H,s), 7,14(1H,d,J=7,3Hz), 6,85(1H,d,J=1,8Hz), 6,68(1H,dd,J=8,4,1,8Hz), 3,86(3H,s), 1,86(3H,s), 1,38(9H,s); LRMS(ESI)m/z468[M+H] <sup>+</sup>
47		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 9,10 (1H,d,J=2,0Hz), 8,74 (1H,s), 8,45 (1H,dd,J=4,8,1,5Hz), 8,21 (1H,dt,J=7,9,1,9Hz), 8,18(1H,d,J=1,1Hz), 8,06 (1H,d,J=1,1Hz), 7,93 (1H,s), 7,79 (1H,d,J=8,4Hz), 7,70 (1H,d,J=8,4Hz), 7,58 (1H,s), 7,42(1H,dd,J=7,9,4,9Hz), 7,34 (1H,t,J=7,9Hz), 7,24 (1H,s), 7,20 (1H,d,J=7,3Hz), 6,86(1H,d,J=1,8Hz), 6,69(1H,dd,J=8,2,2,0Hz), 1,88 (3H,s), 1,38 (9H,s);LR MS (ESI) m/z465 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 18]

Núm. de compuesto,	Fórmula estructural	Propiedades físicas
48		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 7,92 (1H,s), 7,85 (1H,s), 7,89 (1H,brs), 7,79 (1H,d,J=8,3Hz), 7,70 (1H,s), 7,66 (1H,d,J=8,5Hz), 7,58 (1H,s), 7,50 (1H,s), 7,31 (1H,t,J=7,9Hz), 7,20 (1H,s), 7,12 (1H,d,J=7,3Hz), 6,87 (1H,d,J=1,7Hz), 6,68 (1H,dd,J=8,3,1,7Hz).
49		RMN $H^1$ (DMSO- $D_6$ ) $\delta$ : 8,12 (1H,s), 8,02(1H,s), 7,92(1H,s), 7,88 (1H,dd,J=1,7,8,0Hz), 7,88(1H,s), 7,70(1H,s), 7,64(1H,s), 7,50(1H,s), 7,40 (1H,d,J=8,0Hz), 7,39(1H,s), 7,21(1H,dd,J=7,3,8,3Hz), 7,09(1H,d,J=7,3Hz), 7,04(1H,d,J=8,3Hz), 3,85(3H,s), 2,43-2,33(2H,m), 2,29(2H,t,J=7,6Hz), 1,27-1,20(2H,m), 0,98(3H,t,J=7,6Hz), 0,66(3H,t,J=7,2Hz); LRMS(ESI)m/z453[M+H] <sup>+</sup>

Núm. de compuesto,	Fórmula estructural	Propiedades físicas
50		RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,36(1H,s), 7,78(2H,d,J=2,0Hz), 7,72(1H,d,J=2,8Hz), 7,71(1H,dd, J=8,4,0,7Hz), 7,55(1H,d,J=8,4Hz), 7,28(1H,dd,J=7,3,8,4Hz), 7,20(1H,s), 7,12(1H,dd,J=7,3,0,7Hz), 7,00(1H,d,J=1,8Hz), 6,64(1H,dd,J=8,4,2,0Hz), 3,98(3H,s), 2,32(2H,t,J=7,7Hz), 1,48(9H,s), 1,44-1,36 (2H,m), 0,81(3H,t,J=7,3Hz); LRMS(ESI)m/z 496 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 19]

Núm. de compuesto,	Fórmula estructural	Propiedades físicas
51		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,12 (1H,s), 8,02 (1H,d,J=1,7Hz), 7,92 (1H,s), 7,91 (1H,d,J=1,2Hz), 7,89(1H,dd,J=2,2,8,0Hz), 7,70(1H,s), 7,66(1H,d,J=1,0Hz), 7,50 (1H,s), 7,42 (1H,d,J=2,9Hz), 7,40 (1H,d,J=5,1Hz), 7,21 (1H,dd,J=7,3,8,3Hz), 7,07 (1H,d,J=7,3Hz), 7,05 (1H,d,J=8,3Hz), 3,85 (3H,s), 2,62 (1H,tt,J=7,6,7,6Hz), 2,41-2,32 (2H,m), 2,41 (3H,t,J=7,6Hz), 0,99 (6H,d,J=7,6Hz),
52		RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,74(1H,s), 7,93(2H,s), 7,88(1H,d,J=1,2Hz), 7,79(1H,d,J=8,4Hz), 7,70(1H,s), 7,66(1H,d,J=8,3Hz), 7,61(1H,d,J=1,2Hz), 7,52(1H,s), 7,30(1H,dd,J =8,3,7,6Hz), 7,23(1H,s), 7,10(1H,d,J=7,6Hz), 6,87(1H,d,J=2,0Hz), 6,68(1H,dd,J=8,4,2,0Hz), 3,85(3H,s), 2,56(1H,tt,J=6,8,6,8Hz), 1,37(9H,s), 1,03(6H,d,J=6,8Hz); LRMS(ESI)m/z 496[M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplo de ensayo 1

5

## Medición de la Actividad de Unión de HSP90

En primer lugar, se preparó una solución de HSP90 purificada de la siguiente manera. Se construyó un plásmido, pET-HSP90N, que expresaba una proteína HSP90 N-terminal que tiene una cola de His en el extremo N-terminal insertando una región del gen HSP90 alfa humano (Núm. de Registro de Secuencias de Referencia del NCBI NM\_005348), que codifica los aminoácidos correspondientes del segundo aminoácido al aminoácido número 236 de la proteína HSP90 alfa humana (Núm. de Registro de Secuencias de Referencia del NCBI NP\_005339, longitud total: 732 aminoácidos), en pET-19b (Novagen Inc.). El pET-HSP90N se introdujo en células de Escherichia coli (BL21 (DE3), Stratagene Inc.), y a continuación las células de Escherichia coli se cultivaron en presencia de isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido 0,5 mM (Sigma-Aldrich Corp.) a 37°C durante 4 horas. Se recogieron las células de Escherichia coli, se suspendieron en un tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 200 mM), y se sometieron a sonicación. La solución de células sometida a sonicación se centrifugó (40.000 x g, 20 minutos) para obtener el sobrenadante en forma de un extracto bruto. El extracto bruto se fraccionó mediante cromatografía de alta

15

resolución en Ni Sepharose (GE Healthcare Corporation de Japón) e HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (GE Healthcare Japan Corporation), y la fracción en la que se concentró la proteína HSP90 se preparó de manera que fuera una solución de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5)/glicerol al 20% en forma de una solución de HSP90 purificada. La solución de HSP90 purificada se dividió y se almacenó a -80°C hasta su uso.

La actividad de unión de HSP90 se midió mediante un sistema de análisis competitivo AlphaScreen. La solución HSP90 purificada se diluyó con un tampón de unión (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Triton-X100 al 0,1%, DTT 1 mM, BSA al 0,1%) y se añadió a una placa de 384 pocillos (Núm. 3673, Corning Incorporated) que contenía las sustancias de ensayo. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió geldanamicina marcada con biotina a cada solución de reacción en una cantidad 40 nM, seguido por la reacción durante 1 hora más. Se añadió la mezcla de detección (HEPES-KOH 20 mM (pH 7,5), BSA al 0,5%, 0,04 mg/mL de cuentas de Nickel Chelate Acceptor, 0,04 mg/mL de cuentas recubiertas con estreptavidina (donador) Núm. 6760619C, Perkin Elmer, Inc.) a cada pocillo en la misma cantidad que la de la solución de reacción. Después de la reacción en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 1 hora, la intensidad de fluorescencia en cada pocillo se midió con un lector de placas multietiqueta, EnVision (Perkin Elmer, Inc.). La tasa de inhibición (%) de la unión de geldanamicina marcada con biotina por un compuesto de la presente invención se determinó mediante la siguiente ecuación utilizando la señal de fluorescencia de un grupo libre de sustancia de ensayo (control) como control. A esto se le añadió cada compuesto, y se determinó la concentración (CI<sub>50</sub> (µM)) de un compuesto para inhibir la unión de geldanamicina marcada con biotina en 50% en comparación con la del control como un índice relativo de la unión de HSP90.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (C - T)/C \times 100$$

T: señal en un pocillo al que se añadió una sustancia de ensayo

C: señal en un pocillo al que no se añadió la sustancia de ensayo

Como resultado, los compuestos de la presente invención mostraron actividades de unión de HSP90 muy satisfactorias mientras que ninguno de los compuestos comparativos mostró actividad de unión de HSP90 (Tablas 1-9).

#### Ejemplo de ensayo 2

##### Medición de la inhibición del crecimiento celular

El crecimiento celular se midió por medio de un método de tinción con cristal violeta. Las células SK-BR-3 (HTB-30) adquiridos de la American Type Culture Collection se sembraron en una placa de 96 pocillos (Nú. 353075, BD Biosciences) a una concentración de 5000 células/pocillo. Las células se cultivaron en una incubadora con 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C durante 24 horas, y a continuación se añadieron a la placa las sustancias de ensayo, seguido de cultivo durante otras 72 horas. Se añadió una solución de glutaraldehído al 25% (Núm. 17025-25, Nacalai Tesque Inc.) a cada pocillo en una cantidad de 20 µL para 200 µL de medio de cultivo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos para fijación de las células. La placa se lavó con agua y se secó, y a continuación se añadieron a cada pocillo 100 µL de una solución de cristal violeta al 0,05% (Núm. 038-17792, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en metanol del 20%. La placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos para la tinción de las células. La placa se lavó con agua y se secó, y se añadieron a cada pocillo 100 µL de una mezcla disolvente de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M y etanol (mezcla en cantidades iguales). Se midió la absorbancia a 540 nm con un lector de microplacas (MTP-450, Corona Electric Co., Ltd.) como un índice del número de células en cada pocillo. La tasa de inhibición (%) del crecimiento celular por un compuesto de la presente invención se determinó mediante la siguiente ecuación utilizando la absorbancia de un grupo no tratado con fármacos (control) como control. A esto se le añadió cada compuesto, y se determinó la concentración (CI<sub>50</sub> (µM)) de un compuesto para inhibir el número de células en 50% en comparación con la del control.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (C - T)/C \times 100$$

T: absorbancia en un pocillo al que se añadió una sustancia de ensayo

C: absorbancia en un pocillo al que no se añadió la sustancia de ensayo

Como resultado, los compuestos de la presente invención inhibieron el crecimiento de células SK-BR-3 de cáncer de mama, mientras que ninguno de los compuestos comparativos inhibió el crecimiento de células SK-BR-3 (Tabla 20).

[Tabla 20]

Ejemplo	Actividad de unión de HSP CI <sub>50</sub> (µM)	Inhibición del crecimiento celular CI <sub>50</sub> (µM)
1	0,17	0,02

ES 2 589 557 T3

Ejemplo	Actividad de unión de HSP CI50 (µM)	Inhibición del crecimiento celular CI50 (µM)
3	0,74	0,56
4	0,16	0,14
5	0,24	0,27
6	0,10	0,03
7	0,37	1,19
8	0,17	0,11
9	0,26	0,01
10	0,25	0,10
11	0,30	0,08
12	0,12	0,06
13	0,20	0,06
14	0,27	0,01
15	0,23	0,02
16	0,29	0,03
17	0,49	0,30
18	0,09	0,05
19	0,17	0,10
20	0,14	0,09
21	0,15	0,07
22	0,14	0,12
23	0,28	0,17
24	0,08	0,13
25	0,10	0,17
46	0,19	0,05
47	0,43	0,12
48	0,26	0,01
49	0,12	0,03
50	0,25	0,01
51	0,16	0,06
52	0,42	0,02
Ejemplo Comparativo 1	>100	>10
Ejemplo Comparativo 2	>100	>10
Ejemplo comparativo 3	>10	>10
Ejemplo Comparativo 4	>10	>10
Ejemplo comparativo 5	>100	>10
Ejemplo Comparativo 6	>100	>10

Los ensayos comparativos de los compuestos de la presente invención se realizaron sometiendo a ensayo la unión a HSP90 y sometiendo a ensayo el efecto de la inhibición de crecimiento de la línea celular de cáncer SK-BR-3, utilizando los compuestos descritos en los Ejemplos del Documento de Patente 2 como compuestos comparativos.

Los compuestos comparativos apenas exhibían actividades de inhibición en ambos ensayos incluso a altas concentraciones. Obsérvese que los compuestos comparativos se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Documento de Patente 2 (Tabla 21).

5

[Tabla 21]

Compuesto	Estructura
Ejemplo Comparativo 1	
Ejemplo Comparativo 2	
Ejemplo comparativo 3	
Ejemplo Comparativo 4	
Ejemplo comparativo 5	
Ejemplo Comparativo 6	

### Ejemplo de ensayo 3

#### Medición de la actividad de unión de hERG

10

La actividad de unión de hERG se midió de acuerdo con el prospecto del paquete utilizando Predictor hERG Fluorescence Polarization Kit (PV5365, Invitrogen). Se añadieron una suspensión de una membrana lipídica que expresa el canal hERG y una sustancia de unión a hERG marcada fluorescentemente a una placa de 384 pocillos

(Núm. 3677, fabricada por Corning Incorporated) que contenía las sustancias de ensayo. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se midió la polarización de fluorescencia mediante un lector de placas multi-etiqueta, EnVision (Perkin Elmer Inc.). La tasa de inhibición (%) de la unión de sustancia de unión a hERG marcada fluorescentemente por un compuesto de la presente invención se determinó mediante la siguiente ecuación utilizando la señal de polarización de fluorescencia de un grupo libre de sustancia de ensayo (control) como control. A esto se le añadió cada compuesto, y se determinó la concentración (CI<sub>50</sub> (μM)) de un compuesto para inhibir la unión del sustancia de unión a hERG marcada fluorescentemente en 50% en comparación con la del control como un índice relativo de la actividad de unión de hERG.

10 Tasa de inhibición (%) = (C - T)/C x 100

T: señal en un pocillo al que se añadió una sustancia de ensayo

C: señal en un pocillo al que no se añadió la sustancia de ensayo

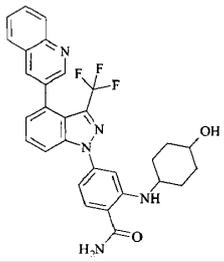
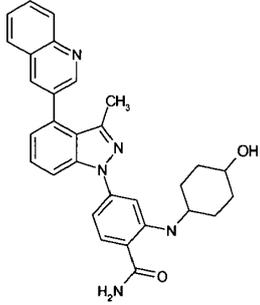
15 Como resultado, puesto que los compuestos de la presente invención mostraron valores de CI<sub>50</sub> superiores a 30 μM y no exhibieron actividad inhibitoria de hERG, se consideró que tenían un bajo riesgo de generar efectos secundarios cardiotoxicos y eran altamente seguros.

20 Ejemplo de ensayo 4

Evaluación del efecto antitumoral utilizando Modelos de trasplante subcutáneo de líneas celulares de cáncer gástrico humano (NCI-N87) (In Vivo)

25 Las células de cáncer gástrico humano (NCI-N87) (obtenidas de ATCC) se trasplantaron por vía subcutánea a ratones atímicos, y en el momento en el que el volumen del tumor de los ratones atímicos en los que las células cancerosas habían sobrevivido se convirtió en aproximadamente 140 a 210 mm<sup>3</sup>, se realizó la aleatorización estratificada de manera que el volumen medio del tumor de cada grupo (6 animales fueron asignados a un grupo (agrupamiento: en el día 0)) se volvió uniforme. Los compuestos 1, 6, y 9 de la presente invención y los compuestos comparativos 6 (el compuesto del Ejemplo 21 en el documento WO 2010/106290) y 7 (el compuesto del Ejemplo 1 en el documento WO 2010/106290) se administraron diariamente por vía oral una vez al día desde el día 1 durante 14 días. Obsérvese que los compuestos comparativos se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en WO 2010/106290 (Tabla 22).

[Tabla 22]

Compuesto	Estructura
Ejemplo Comparativo 6	
Ejemplo Comparativo 7	

35 Las dosis de 2 mg/kg/día y 10 mg/kg/día se utilizaron para los compuestos comparativos 6 y 7, y la dosis de 2 mg/kg/día se utilizó para los compuestos de los Ejemplos de 1, 6 y 9 de la presente invención.

Con el fin de comparar la transición a lo largo del tiempo del crecimiento del tumor en la administración de cada

compuesto de ensayo, el volumen relativo del tumor (VRT) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación cuando se definió el volumen del tumor el día de agrupamiento como 1 para la tasa de crecimiento de tumor, y la transición del valor medio del VTR de cada individuo se mostró en la Fig. 1.

5 (Fórmula matemática 1)

$$\text{VRT} = (\text{Volumen del tumor el día de medición del volumen del tumor}) / (\text{Volumen del tumor cuando se agruparon})$$

10 Además, se midió el peso corporal de cada individuo, y el cambio de peso corporal (CPC) (%) a partir del peso el día del agrupamiento se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación. La transición del valor medio de CPC en cada individuo se muestra en la Fig. 2.

(Fórmula matemática 2)

15 
$$\text{CPC} = (\text{Peso corporal el día de la medición del volumen del tumor}) / (\text{Peso corporal cuando se agruparon}) \times 100$$

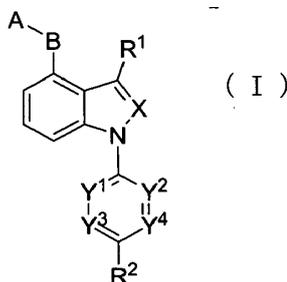
20 Cuando un valor de VTR medio el último día de la evaluación (el día 15 después del inicio de la administración) del grupo que recibió el compuesto del Ejemplo de la presente invención era más pequeño que el del grupo de administración de los compuestos comparativos 6 y 7 y mostró una diferencia estadística significativa (prueba t de Student) para los dos compuestos comparativos 6 y 7, se determinó que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención eran significativamente más eficaces que los compuestos comparativos. Tales casos eficaces se indicaron en la Fig. 1 con un asterisco (\*).

25 Como se muestra en la Fig. 1, cuando los compuestos 1, 6, y 9 de la presente invención se compararon a una dosis de 2 mg/kg/día, respectivamente, se reveló que todos ellos inhibieron el crecimiento del tumor en el plazo de una semana desde el inicio de la administración y mostraron efectos antitumorales significativamente más fuertes que los compuestos comparativos 6 y 7 el día 15 desde el inicio de la administración. Además, incluso cuando solo se aumentó la dosis de cada uno de los compuestos comparativos 6 y 7 a 10 mg/kg/día, se reveló que todos los compuestos de los Ejemplos 1, 6, y 9 de la presente invención mostraron un efecto antitumoral significativamente más fuerte que cualquiera de los compuestos comparativos 6 y 7. En este caso, como se muestra en la Fig. 2, la pérdida de peso en ratones atímicos tratados con los compuestos del Ejemplo de la presente invención no se observó en la mayoría de los ensayos y esto también confirmó que el ensayo se llevó a cabo a dosis que no desarrollaron la toxicidad con pérdida de peso.

35 Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención produjeron una inhibición significativamente más fuerte del crecimiento tumoral de los compuestos que tienen un grupo heterocíclico insaturado en la posición 4<sup>a</sup> del anillo de indazol y mostraron un excelente efecto anti-tumoral.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



5 o una sal del mismo, en donde;

X representa CH o N;

uno o dos cualesquiera de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> representan a C-R<sup>3</sup> o N, y los otros representan CH;

10 A y B son iguales o diferentes y representan un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo alqueno opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

15 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, o -CO-R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -CO-R<sup>5</sup>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), o -S-R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico saturado, o un grupo heterocíclico insaturado, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un grupo heterocíclico saturado; y

25 R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido;

en donde

30 el sustituyente opcional es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que es un grupo alcanilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroilo que tiene 7 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que es un grupo oxo sustituido con un grupo acilo como se ha definido anteriormente, un grupo alcocarbonilo que es un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alcoxi como se han definido anteriormente, un grupo heterocíclico saturado, un grupo heterocíclico insaturado, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo halogenoalquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo que es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alquilamino que es un grupo amino que está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, un grupo acilamino que es un grupo amino que está sustituido con un grupo acilo como se ha definido anteriormente, y un grupo aralquilo que es un grupo oxo que tiene un grupo aralquilo como se ha definido anteriormente;

45 el grupo heterocíclico saturado es un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S y O;

el grupo heterocíclico insaturado es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 de cualquier heteroátomo de N, S y O; y

50 el grupo hidrocarburo aromático es un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono.

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A y B son iguales o diferentes y representan un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un

grupo halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

- 5 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo halógenoalquilo con 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  es un grupo ciano o  $-CO-R^4$  en el que  $R^4$  es un grupo amino.
- 15 5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^3$  es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $-N(R^6)(R^7)$  en el que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.
- 20 6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $Y^4$  es  $C-R^3$  o  $N$  e  $Y^1$  a  $Y^3$  son  $CH$ , o  $Y^2$  a  $Y^4$  son  $CH$  e  $Y^1$  es  $C-R^3$ .
- 25 7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $A$  es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de  $N$ ,  $S$  y  $O$  y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y  $B$  es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre  $N$ ,  $S$  y  $O$ .
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención o el tratamiento de un cáncer.
10. El uso del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un agente para prevenir o tratar un cáncer.

Fig. 1

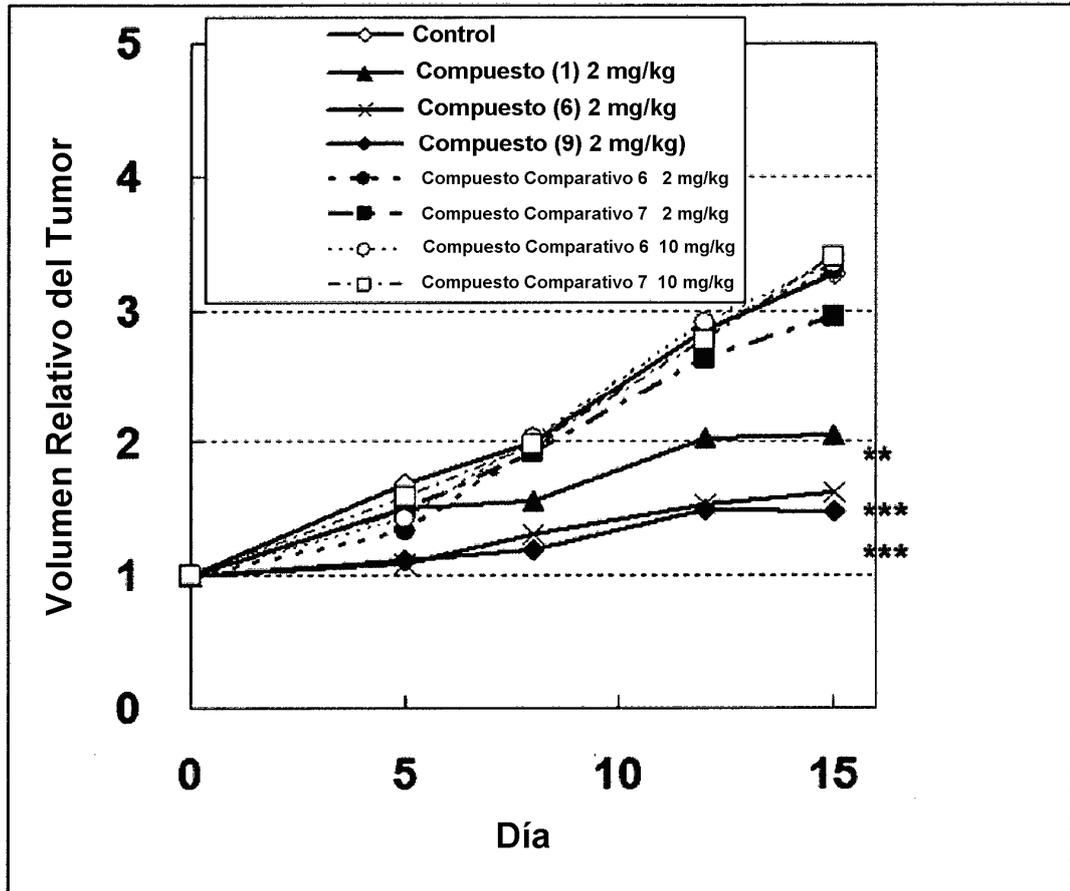


Fig. 2

