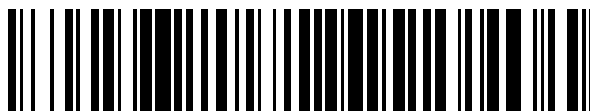


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 230**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2008 PCT/EP2008/058861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09013126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2008 E 08785975 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2176231**

54 Título: **Derivados de indazol sustituidos activos como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

20.07.2007 EP 07112881

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

13.03.2017

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**LOMBARDI BORGIA, ANDREA;
MENICHINCHERI, MARIA;
ORSINI, PAOLO;
PANZERI, ACHILLE;
PERRONE, ETTORE;
VANOTTI, ERMES;
NESI, MARCELLA y
MARCHIONNI, CHIARA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 605 230 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indazol sustituidos activos como inhibidores de cinasas

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a algunos compuestos de indazol sustituidos que modulan la actividad de las proteínas cinasas. Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para tratar enfermedades causadas por la actividad desregulada de las proteínas cinasas. La presente invención también divulga métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 El mal funcionamiento de las proteína quinasas (PK) es la característica de numerosas enfermedades. Una gran cantidad de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican las PK. La actividad aumentada de las PK está también implicada en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis artrítica y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

15 Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden tener una función principal en la patogénesis y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Para una referencia general acerca del mal funcionamiento o desregulación de las PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

20 Un subconjunto de PK es un grupo de receptores de membrana con actividad intrínseca de proteína-tirosina cinasa (RPTK). Tras la unión de factores de crecimiento, las RPTK se activan y se fosforilan a sí mismas y a una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir la señalización intracelular de proliferación, diferenciación o de otros cambios biológicos. Las anomalías estructurales, la sobreexpresión y la activación de las RPTK se observan con frecuencia en tumores humanos, lo que sugiere que la ignición constitutiva de la transducción de señales que origina la proliferación celular puede dar como resultado una transformación maligna. La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de los RTK de receptores de la insulina: el gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está implicado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen de la Nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en una amplia subserie de linfomas de células grandes anaplásicos (ALCL). En el ALCL ALK+, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo NPM dirige una expresión ectópica de la proteína de fusión en la que el resto NPM se dimeriza y el dominio ALK cinasa experimenta una autofosforilación y se vuelve constitutivamente activo.

Muchos datos de la bibliografía han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un potencial oncogénico fuerte y que su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de NPM-ALK humana en linfocitos T de ratones es suficiente para el desarrollo de neoplasia linfóide en animales transgénicos con un periodo de latencia corto.

35 El ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión superficial del antígeno CD30 (Ki-1) y supone el 2 % de linfomas no-Hodgkin en adultos y el 13 % en pediatría, afectando principalmente a pacientes jóvenes masculinos. El ALCL ALK+ supone el 70 % del total de los ALCL y es una enfermedad agresiva con signos sistémicos y frecuentemente con implicación extranodal (médula ósea, piel, huesos, tejidos blandos).

40 Se ha encontrado que aproximadamente 15-20 % de los ALCL que expresan ALK presentan diferentes translocaciones cromosómicas que implican la porción citoplasmática de ALK, con diferentes restos N-terminales, produciendo todas ellas la activación constitutiva del dominio ALK cinasa.

Además, se ha encontrado que líneas celulares establecidas de tumores sólidos de origen ectodérmico como melanomas, carcinomas de mama, así como neuroblastomas, glioblastomas, sarcomas de Ewing y retinoblastomas, expresan el receptor ALK.

45 En conclusión, la interferencia con la señalización ALK representa probablemente una vía específica y eficaz para bloquear la proliferación de células tumorales en el ALCL y posiblemente en otras indicaciones. El receptor 1 de factor de crecimiento insulínico (IGF-1R, IGF1R) es también un miembro de la subfamilia de los RTK de receptores de la insulina.

50 Existen varias líneas de evidencia que sugieren que la señalización del IGF-1R puede contribuir a la tumorigénesis y que interferir la función IGF-1R representa una opción terapéutica válida contra el cáncer. Para una revisión de la función fisiológica de IGF y de la señalización de IGF-1R, y una descripción detallada de las pruebas que apoyan la implicación de este sistema en el cáncer humano que se ha resumido anteriormente, así como en otras patologías, se dirige al lector a las muchas revisiones acerca del asunto y a las referencias contenidas en las mismas, por ejemplo, Baserga R. et al, Biochim Biophys Acta vol. 1332, páginas F105-F126, 1997; Khandwala H.M. et al, Endocr Rev vol. 21, páginas 215-44, 2000; Le Roith D. et al, Endocr Rev vol. 22, páginas 53-74, 2001; Valentinis B. et al,

Mol Pathol vol. 54, páginas 133-7, 2001; Wang Y. et al, Curr Cancer Drug Targets vol. 2, páginas 191-207, 2002; Laron, Z. J Clin Endocrinol Metab vol. 89, páginas 1031-1044, 2004; Hofmann F et al, Drug Discov Today vol. 10, páginas 1041-7, 2005.

Compendio de la invención

5 Los derivados de 3-amino y 3-acilamino indazol para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares, obesidad, enfermedades cardiovasculares y el cáncer se divulgan en los documentos WO2006003276, WO2004022544 y WO 2003078403 a nombre de Aventis Pharma SA.

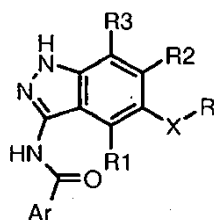
10 Los derivados de indazolilamida para el tratamiento de la diabetes, afecciones neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson se divulgan en el documento WO2003051847 a nombre de SmithKline Beecham P.L.C.

Los derivados de indazol para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades víricas, la inmunosupresión en trasplantes, la fibrosis cística y enfermedades asociadas con la angiogénesis, se divulgan en el documento WO2008003396 a nombre de Merck GMBH.

15 A pesar de los avances, sigue habiendo necesidad de agentes más eficaces para el tratamiento de dichas enfermedades.

Los presentes inventores han descubierto que una serie de indazoles son potentes inhibidores de proteína cinasa y por lo tanto son útiles en la terapia anticáncer.

Consecuentemente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I),



(I)

20

en donde:

X es -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OR')- o -C(R'R'')-, en donde:

R' es alquilo C₁-C₆ y **R''** es hidrógeno;

25 **Ar** es fenilo, pirazolilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, COR₄, NR₅R₆, OR₇, NHSO₂R₁₀, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente y heterociclilo, en donde:

R₄ es NR₅R₆ o un heterociclilo opcionalmente sustituido adicionalmente;

30 **R₅** y **R₆** son independientemente hidrógeno, R₈R₉N-alquilo C₂-C₆, R₈O-alquilo C₂-C₆, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, fenilo, o R₅ y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₇ es un heterociclilo o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R₈ y **R₉** son independientemente un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R₁₀ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R es un fenilo o piridilo opcionalmente sustituido;

35 **R₁**, **R₂** y **R₃** son hidrógenos;

o isómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona métodos para sintetizar los derivados de indazol sustituido de fórmula (I) preparados mediante un procedimiento que consiste en transformaciones de síntesis convencionales.

La presente invención también divulga un método para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con la

actividad desregulada de las proteína cinasas, en particular la familia de PLK, la proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, weel cinasa, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia de Cdk/ciclina cinasa, más particularmente la actividad de Aurora 2, IGF-1R y ALK, y además más particularmente la actividad de ALK, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Un método preferido de la presente invención es tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad desregulada de proteína cinasas seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer y trastornos proliferativos celulares.

Otro método preferido de la presente invención es tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide o mielóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, keratocarcinomas, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi. Otro método preferido de la presente invención es tratar tipos específicos de cáncer, tales como, pero sin restringirse a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma renal de células transparentes, melanoma uveal, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma.

Otro método preferido de la presente invención es el tratamiento de linfomas de células grandes anaplásicas (ALCL) ALK+ y posiblemente otras indicaciones en las que puede estar implicada la actividad de ALK, tales como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas no microcíticos de pulmón (NSCLC).

Otro método preferido de la presente invención es el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, tales como, pero sin restringirse a, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, aterosclerosis y afecciones que implican la proliferación de músculos vasculares lisos o la formación de neointima, tales como la restenosis después de una angioplastia o cirugía, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, retinopatías, incluyendo retinopatías diabéticas y neonatales y degeneración macular asociada a la edad, enfermedad del vaso injertado, tales como las que pueden producirse después del trasplante de órganos o vasos, acromegalia y trastornos secundarios a la acromegalia, así como otras afecciones hipertróficas en las que está implicada la señalización de IGF/IGF-1R, tales como enfermedad fibrótica pulmonar, patologías relacionadas con el estrés oxidativo crónico o agudo o daño tisular inducido por hiperoxia y trastornos metabólicos en los que están implicados niveles elevados de actividad de IGF o de IGF-1R, tales como la obesidad.

Además, la presente invención divulga también métodos para la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral.

En una realización preferida adicional, la presente invención divulga además un método para someter a un mamífero que lo necesite a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos con un agente citostático o citotóxico.

Además, la invención divulga un método para inhibir la actividad de la proteína ALK que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o radioterapia. Dichos agentes pueden incluir, pero sin limitación, agentes antihormonales, tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromatasas, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes que se dirigen a los microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que dañan o se intercalan con el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasas, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica. Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterapéuticos, como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.

En otro aspecto más la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, para usar como un medicamento. Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, en la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

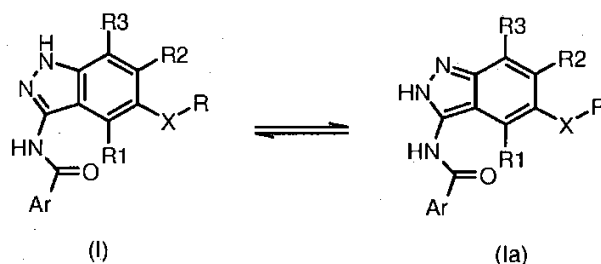
mismo, tal como se ha definido anteriormente; para su uso en un método para tratar el cáncer.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales o como mezclas racémicas. Consecuentemente, todos los isómeros posibles, y sus mezclas, de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

Los derivados de los compuestos de fórmula (I) originados a partir del metabolismo de un mamífero y los bioprecusores (también denominados pro-fármacos) farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención.

Además de lo anterior, según se sabe por los expertos en la materia, el nitrógeno sin sustituir en el anillo de pirazol de los compuestos de fórmula (I) se equilibra rápidamente en solución para formar una mezcla de tautómeros, según se representa a continuación:



en donde X, Ar, R, R1, R2 y R3 son como se han definido anteriormente.

Consecuentemente, en la presente invención, donde solo se indica un tautómero de los compuestos de fórmula (I), el otro tautómero (Ia) también está dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Los términos generales usados en la presente memoria, a menos que se especifique de otra forma, tienen los significados indicados a continuación.

El término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado, incluyendo grupos de cadena lineal o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, p. ej. metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente de uno a tres, independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido adicionalmente, heterociclilo y arilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son según se ha definido anteriormente.

El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros, todos ellos átomos de carbono, que puede contener uno o más dobles enlaces, pero que no tienen un sistema de electrones π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo y arilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son según se ha definido anteriormente.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más átomos de carbono han sido sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiperanilo, piperidinilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, dioxanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, exametileniminilo, homopiperazinilo y similares. El grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C₁-C₆, R₈O-alquilo C₁-C₆, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo y arilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son según se ha definido anteriormente.

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono, bi o poli-carbocíclico con de 1 a 4 sistemas anulares,

opcionalmente además condensados o unidos los unos a los otros por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en donde el término "aromático" se refiere a un sistema de enlace de electrones π completamente conjugado. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

- 5 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo de heteroarilo puede opcionalmente estar adicionalmente condensado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilos son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopirano, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

- 15 Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , ciano, nitro, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-alquilo C_1-C_6 , R₈O-alquilo C_1-C_6 , un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo y arilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son según se ha definido anteriormente.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

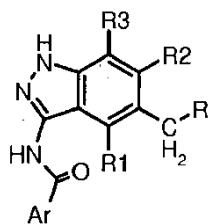
- 20 La expresión "alqueno C_2-C_6 " indica una cadena de hidrocarburo alifático C_2-C_6 que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1 o 2-butenilo y similares.

La expresión "alquino C_2-C_6 " indica una cadena de hidrocarburo alifático C_2-C_6 que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1 o 2-butinilo y similares.

- 25 El término "ciano" indica un resto -CN.

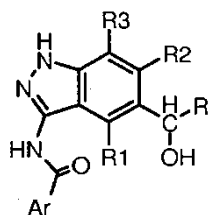
El término "nitro" indica un grupo -NO₂.

- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de los compuestos de fórmula (I) se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos precursores. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, (D) o (L) málico, maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluenosulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico, malónico y similares; sales formadas cuando un protón ácido presente en un compuesto de fórmula (I) bien es sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de un metal alcalino tal como sodio o potasio o un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tometamina, N-metilglucamina y similares. Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -CH₂-, se representan mediante la fórmula general (I_A):



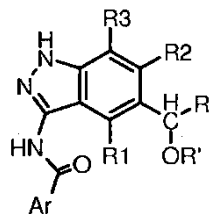
(I_A)

Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -CH(OH)-, se representan mediante la fórmula general (I_B):



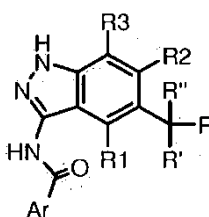
(I_B)

Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -CH(OR')-, se representan mediante la fórmula general (I_c):



(I_c)

Los compuestos de fórmula (I) en donde X es -C(R'R'')-, se representan mediante la fórmula general (I_d):



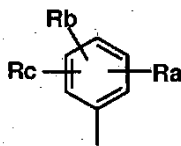
(I_d)

5 Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde:

X es -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OR')- o -C(R'R'')-, en donde R' es alquilo C₁-C₃;

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde:

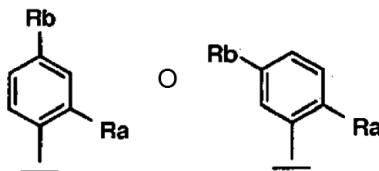
X es -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(OR')- o -C(R'R'')-, en donde R' es metilo. Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en donde Ar es un grupo de fórmula:



10 en donde Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, COR₄, NR₅R₆, OR₇, NHSO₂R₁₀, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente o heterociclilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₀ y R son según se ha definido anteriormente.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

15 Ar es un grupo de fórmula:



en donde Ra es hidrógeno, halógeno, nitro o NR₅R₆ y Rb es hidrógeno, nitro, NR₅R₆ u OR₇ en donde R₅, R₆ y R₇ son según se ha definido anteriormente.

Los compuestos específicos (comp.) de la invención se enumeran a continuación:

- 20
1. N-(5-bencil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 2. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 3. N-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida;
 4. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida;

5. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida;
6. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
7. 2-Amino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
8. 2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 9. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
10. *N*-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
11. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
12. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
13. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 10 14. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 15. *N*-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
16. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 17. 2-ciclohexilamino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
18. 2-ciclohexilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
19. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
20. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 21. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
22. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
23. 2-bencilamino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
24. 2-bencilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
25. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 25 26. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
27. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
28. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
29. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 30. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
31. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
32. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
33. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 34. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
35. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
36. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
37. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

38. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
39. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
40. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
41. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;
- 5 42. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;
43. [2-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
44. [2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 45. [2-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
46. [2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
47. *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 48. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
49. 2-fluoro-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
50. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
51. 2-fluoro-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
52. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 20 53. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-nitro-benzamida;
54. 2-amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;
55. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 56. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
57. 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
58. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
59. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzamida;
- 30 60. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
61. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
62. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 63. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
64. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
65. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 66. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
67. *N*-{5-[(3-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;

68. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
69. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 70. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
71. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
72. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10 73. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
74. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 75. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
76. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
77. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
78. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 79. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
80. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
81. *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 25 82. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
83. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
84. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 85. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
86. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
87. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 88. *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
89. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 40 90. *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
91. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
92. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 45 93. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

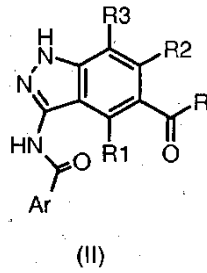
94. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*S*]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
95. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 5 96. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
97. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[3*S*]-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
98. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 10 99. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida;
100. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida;
101. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
102. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 15 103. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
104. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
105. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
106. 2-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 20 107. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[[1-metilazetidin-3-il]metil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
108. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]benzamida;
- 25 109. 4-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
110. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida;
111. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(morfolin-4-il)benzamida;
112. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 30 113. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-2-carboxamida;
114. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-3-carboxamida;
115. 1-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)bencil]piperidina;
- 35 116. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2-metoxietil](metil)amino]metil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
117. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
118. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
119. 4-(azetidin-1-ilmetil)-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
120. *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 40 121. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2*S*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]benzamida;
122. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)benzamida;
123. *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;

124. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
125. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
126. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
- 5 127. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
128. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
129. *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-*N*⁴-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- 10 130. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
131. *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- 15 132. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
133. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
134. *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- 20 135. *N*-[5-(2-metil-5-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
136. 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
137. *N*-[5-bencil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 138. 4-[[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo;
139. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida;
140. 5-(3,5-difluorobencil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil]amino)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo;
- 30 141. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
142. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
143. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2(R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 35 144. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[3(R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
145. *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2(R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]benzamida, y
146. *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida.
- 40 Un compuesto específico preferido de la invención es:

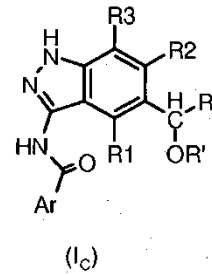
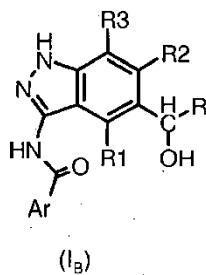
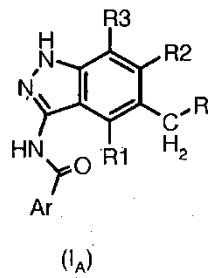
N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, caracterizado en que el procedimiento comprende:

i) reducir un compuesto de carbonilo de fórmula (II):



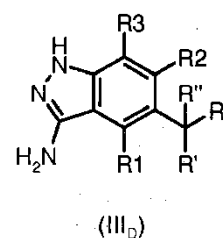
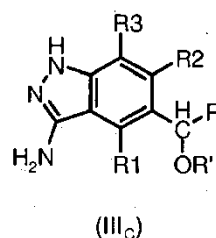
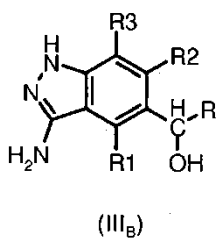
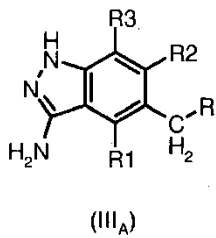
en donde Ar, R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC):



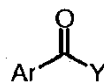
5 en donde Ar, R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente;

o

i') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D):



en donde R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV):

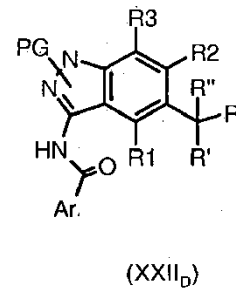
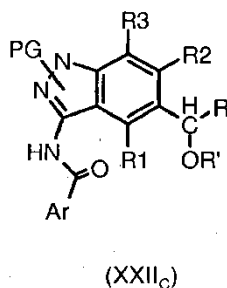
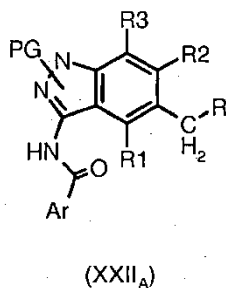


10

en donde Ar es como se ha definido anteriormente e Y representa hidroxilo, o un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, para dar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente;

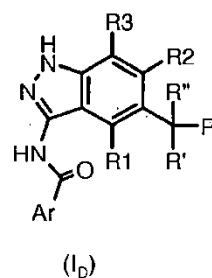
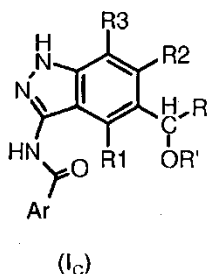
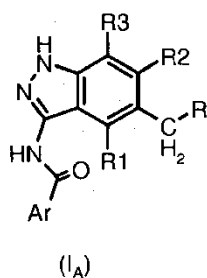
o

ii') desproteger un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D):



15

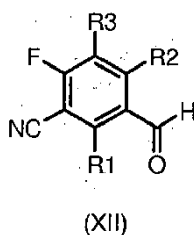
en donde Ar, R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se ha definido anteriormente y PG es un grupo protector adecuado, tal como bencilo, p-metoxibencilo o p-dimetoxibencilo o trifenilmetilo, para dar un compuesto de fórmula (IA), (IC) o (ID):



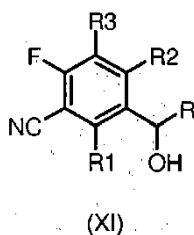
- 5 en donde Ar, R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se ha definido anteriormente, separando opcionalmente el compuesto resultante en los isómeros individuales, convirtiendo el compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I), y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

10 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (II) según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):

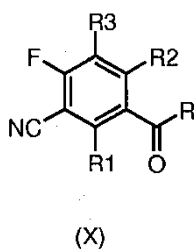


15 en donde R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente, con un compuesto organometálico de fórmula RMgZ (XIII), específicamente un reactivo de Grignard, en donde R es como se ha definido anteriormente y Z es halógeno, para dar un compuesto de fórmula (XI):



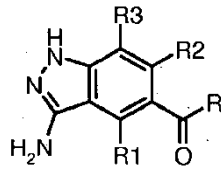
en donde R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente;

- b) oxidar el compuesto resultante de fórmula (XI), para dar un compuesto de fórmula (X):



20 en donde R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente;

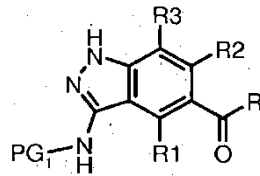
- c) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (X) con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en donde R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente;

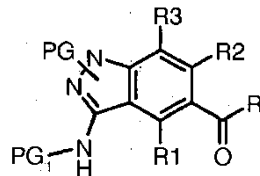
d) proteger el compuesto resultante de fórmula (IX), para dar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

5 en donde R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente, y PG₁ es un grupo protector adecuado, tal como un grupo trifluoroacetilo;

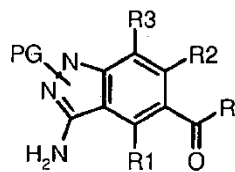
e) proteger el compuesto resultante de fórmula (VIII), para dar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en donde R, R1, R2, R3, PG y PG₁ son según se ha definido anteriormente;

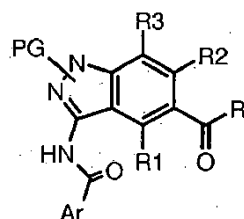
10 f) retirar el grupo protector PG₁ del compuesto resultante de fórmula (VII), para dar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en donde R, R1, R2, R3 y PG son según se ha definido anteriormente;

15 g) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (IV) según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (V):



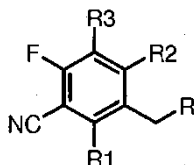
(V)

en donde Ar, R, R1, R2, R3 y PG son según se ha definido anteriormente;

h) desproteger el compuesto resultante de fórmula (V), para dar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente.

5 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IA) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IIIA) según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

j) reducir un compuesto de fórmula (XI) según se ha definido anteriormente, en presencia de un reactivo adecuado como, por ejemplo, NaI y Me₃SiCl, para dar un compuesto de fórmula (X-IV):

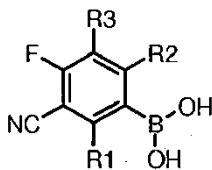


(XIV)

10 en donde R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente;

o

k) hacer reaccionar un compuesto de ácido borónico de fórmula (XV):



(XV)

en donde R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVI):



(XVI)

15 en donde R es como se ha definido anteriormente y W representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, o un grupo saliente adecuado como sulfonatos, tales como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, o fosfatos en presencia de un catalizador adecuado, tal como catalizador de paladio, para dar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente;

20 l) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIV) con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (IIIA) como se ha definido anteriormente.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IB) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IIIB) según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

25 l') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) como se ha definido anteriormente con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (IIIB) como se ha definido anteriormente.

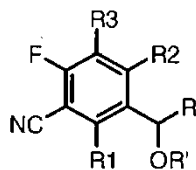
La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IC) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IIIC) según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

30 m) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) según se ha definido anteriormente con un agente de alquilación electrófilo de fórmula (XVIII):



en donde R' es como se ha definido anteriormente y W' representa un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo

o yodo a un grupo saliente adecuado como sulfonatos, tales como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, para dar un compuesto de fórmula (XVII):

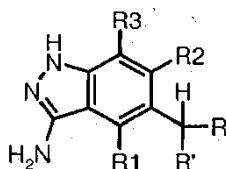


(XVII)

en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente;

- 5 I") hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XVII) con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (III_c) según se ha definido anteriormente.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I_D) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (III_{D1}) en donde R" es hidrógeno, que tiene la fórmula:

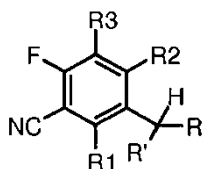


(III_{D1})

- 10 en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

n) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) según se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVIII) según se ha definido anteriormente;

- 15 I'") hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIX_{D1}):

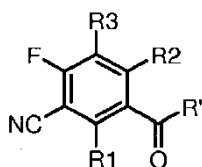


(XIX_{D1})

en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente, con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (III_{D1}) según se ha definido anteriormente;

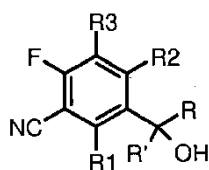
o

- 20 o) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI):



(XXI)

en donde R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XIII) según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XX):

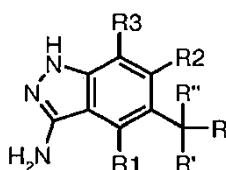


(XX)

en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente;

p) reducir el compuesto resultante de fórmula (XX), para dar un compuesto de fórmula XIX_{D1} según se ha definido anteriormente.

- 5 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I_D) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el compuesto de fórmula (III_{D2}) en donde R'' es según se ha definido anteriormente, pero no hidrógeno, que tiene la fórmula:



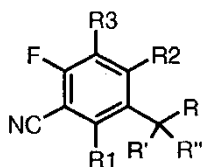
(III_{D2})

- 10 en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

q) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX_{D1}) según se ha definido anteriormente, con un agente de alquilación electrófilo de fórmula (XXIII):



en donde R'' y W' son según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XIX_{D2}):



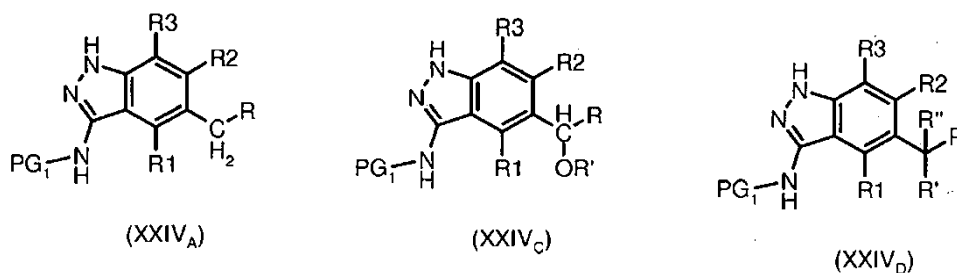
(XIX_{D2})

- 15 en donde R, R1, R2, R3 y R' son según se ha definido anteriormente y R'' es según se ha definido anteriormente, pero no hidrógeno;

I^{iv}) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIX_{D2}) con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (III_{D2}) según se ha definido anteriormente.

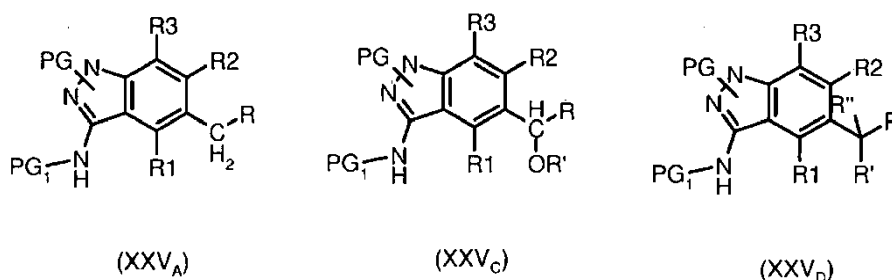
- 20 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I_A), (I_C) o (I_D) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) según se ha definido anteriormente, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

r) proteger un compuesto de fórmula (III_A), (III_C) o (III_D) según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D):



en donde R, R1, R2, R3, R', R'' y PG₁ son según se ha definido anteriormente;

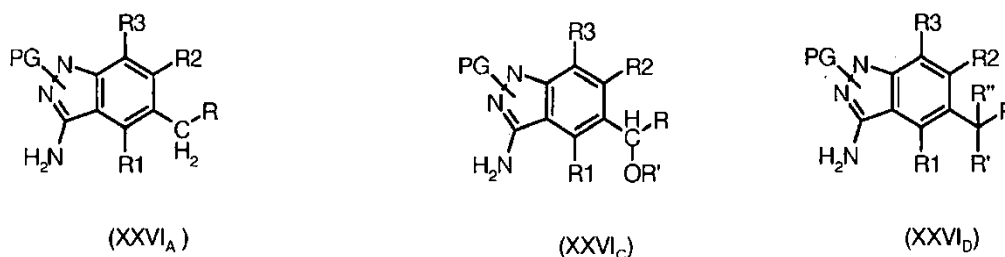
s) proteger el compuesto resultante de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D), para dar un compuesto de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D):



5

en donde R, R1, R2, R3, R', R'', PG y PG₁ son según se ha definido anteriormente;

t) retirar el grupo protector PG₁ del compuesto resultante de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D), para dar un compuesto de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_D):



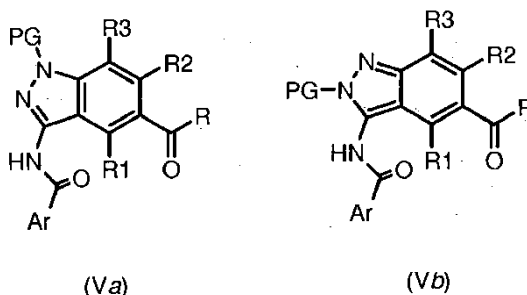
10

en donde R, R1, R2, R3, R', R'' y PG son según se ha definido anteriormente;

u) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_D) con un compuesto de fórmula (IV) según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) según se ha definido anteriormente.

15

Debe señalarse que un compuesto de fórmula (V), según se ha definido anteriormente puede estar en cualquiera de sus formas isoméricas a o b o una mezcla de las mismas:



Análogamente, un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C), (XXII_D), (XXV_A), (XXV_C), (XXV_D), (XXVI_A), (XXVI_C) y (XXVI_D) según se ha definido anteriormente, puede estar en una cualquiera de sus formas isoméricas a o b.

20

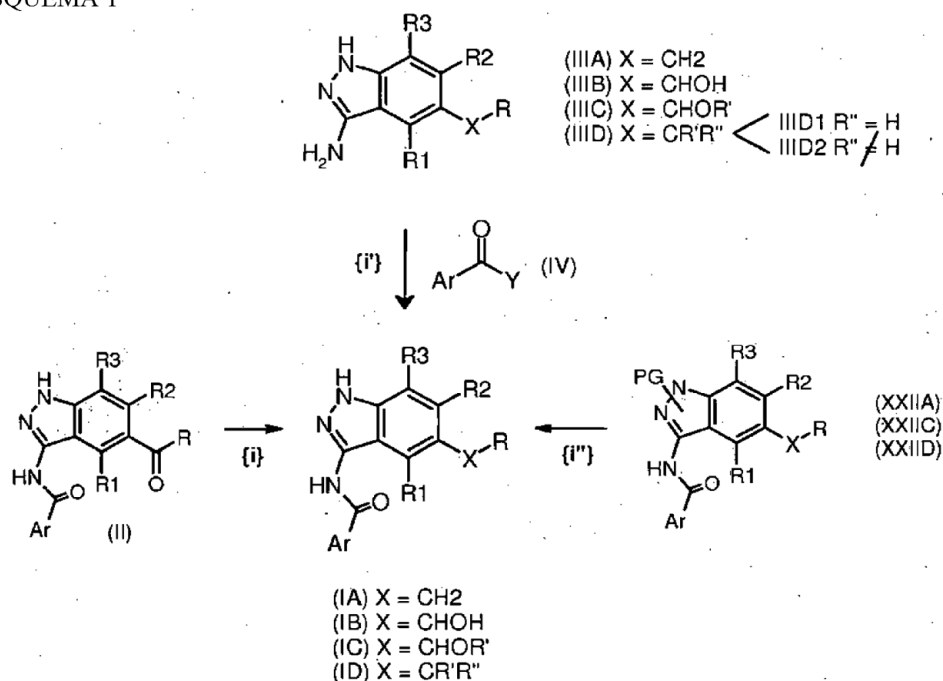
Un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D), puede convertirse en otro compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D), dicha conversión se realiza mediante una de las siguientes reacciones:

- 1) reducir un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D) en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D) en donde tal sustituyente es NH₂;
- 5 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuada en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) y (XXII_D), en donde tal sustituyente es un grupo NR₅R₆, en donde uno de los R₅ o R₆ es hidrógeno y el otro es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, fenilo, R₈R₉N-alquilo C₂-C₆, R₈O-alquilo C₂-C₆, en donde R₈ y R₉ son según se ha definido anteriormente.
- 10 Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I), realizándose dicha conversión mediante una o más de las siguientes reacciones:
- 3) reducir un compuesto de fórmula (I) en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde tal sustituyente es NH₂;
- 15 4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuada en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde tal sustituyente es un grupo NR₅R₆, en donde uno de los R₅ o R₆ se definen como en la conversión 2).

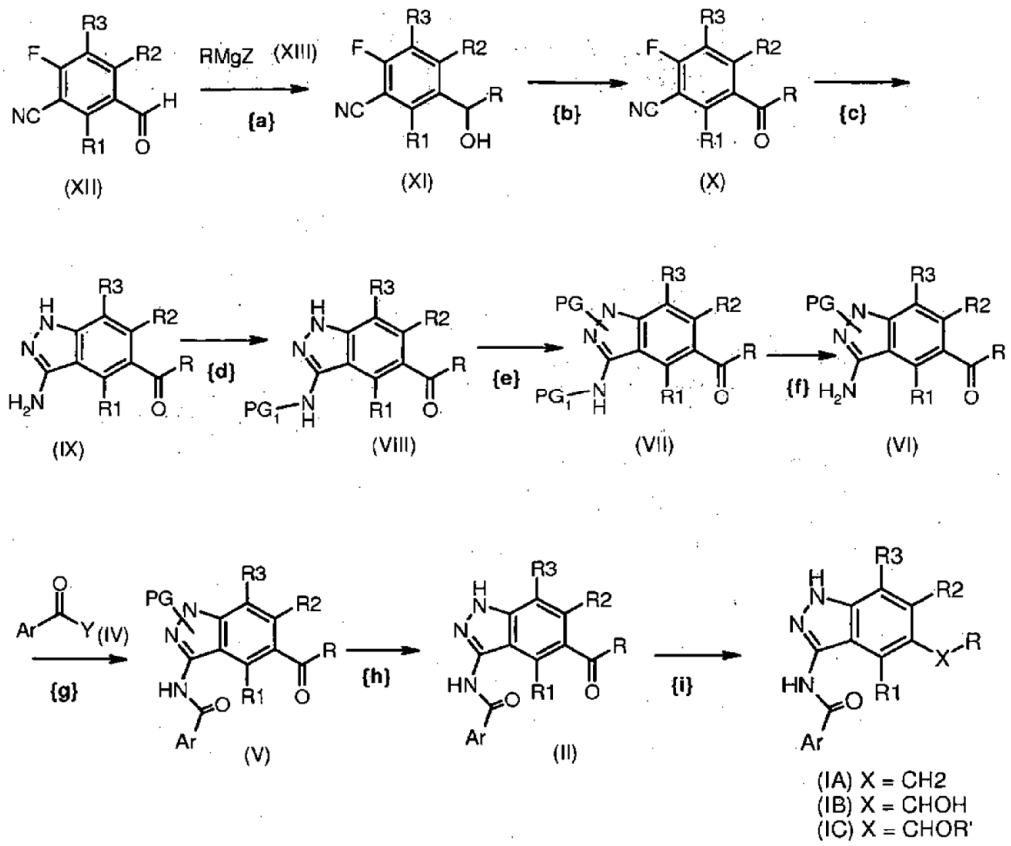
La síntesis de un compuesto de fórmula (I), según el procedimiento sintético descrito anteriormente, puede realizarse en una manera de etapas, así cada intermedio se aísla y purifica por técnicas de purificación estándar, como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de realizar la reacción posterior. De forma alternativa, dos o más etapas de la secuencia sintética pueden realizarse en un procedimiento denominado "en un reactor", como se conoce en la técnica, así solo el compuesto resultante de las dos o más etapas se aísla y purifica.

Los esquemas 1-4 posteriores muestran la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde X, Ar, R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriores.

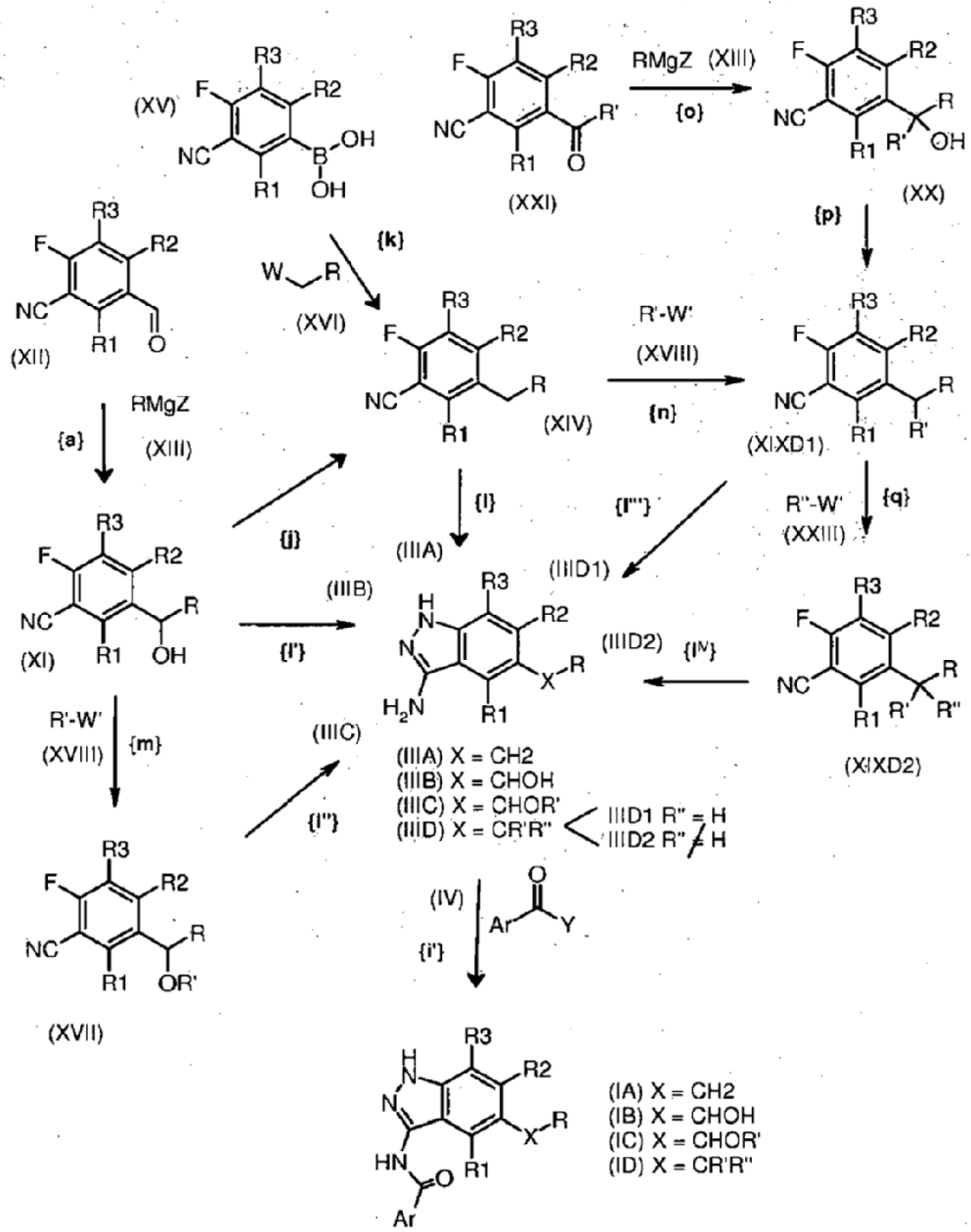
ESQUEMA 1



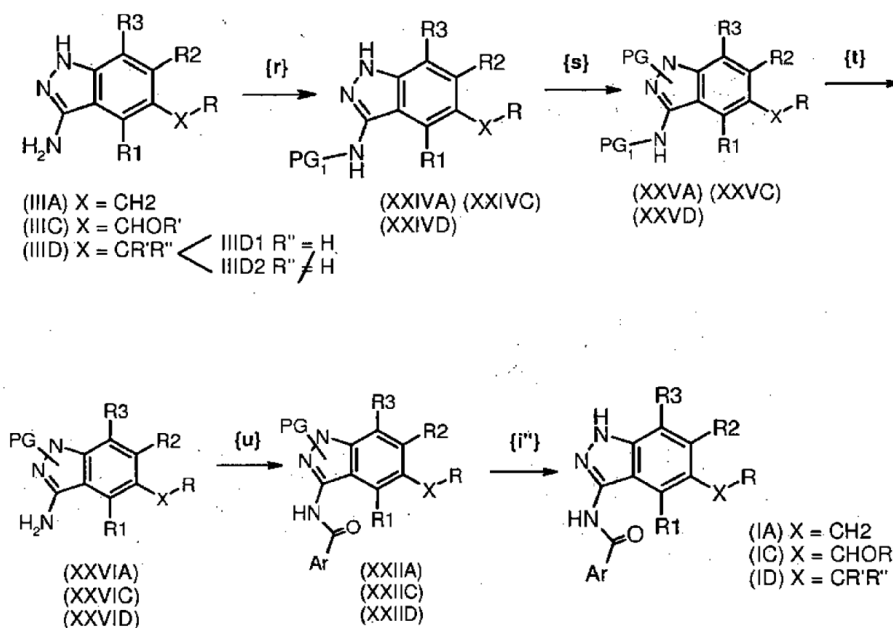
ESQUEMA 2



ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



De acuerdo con la etapa i), un compuesto de fórmula (I_A), (I_B) o (I_C) puede obtenerse reduciendo un compuesto de fórmula (II) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales conocidas en la técnica. Preferiblemente, esta reducción se realiza en presencia de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético, cinc/ácido clorhídrico, cloruro de estaño/ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. De acuerdo con las condiciones experimentales, un compuesto de fórmula (I_A), (I_B) o (I_C) puede aislarse como un producto principal.

De acuerdo con la etapa i') un compuesto de fórmula (I_A), (I_B), (I_C) o (I_D) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D) con un compuesto de fórmula (IV) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales, que se conocen ampliamente en la técnica para reacciones de condensación. Preferiblemente, un compuesto de fórmula (IV) en donde Y es hidroxilo se convierte en su cloruro de acilo correspondiente en donde Y es cloro en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El cloruro de acilo se aísla por evaporación del disolvente y se hace reaccionar adicionalmente con (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D) en presencia de una base, como a piridina, trietilamina o *N*-etil-diisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de aproximadamente -40°C a reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D) en presencia de un agente de activación, tal como hidroxibenzotriazol, dicitohexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida, sal de ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano, y en presencia de un eliminador de protón, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 min a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa i'') un compuesto de fórmula (I_A), (I_C) o (I_D) puede obtenerse desprotegiendo un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica. Preferiblemente, en el caso de un residuo de acilo, esta reacción se realiza en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de bario, o de una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o de hidrazina, y en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua y mezclas de los mismos. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. En caso de que PG represente un grupo protector adecuado, tal como bencilo, p-metoxibencilo o p-dimetoxibencilo o trifenilmetilo, la transformación puede realizarse en condiciones análogas a las indicadas en la etapa h). De acuerdo con la etapa a), la transformación de un compuesto de fórmula (XII) en un compuesto de fórmula (XI) puede completarse de una

diversidad de maneras y condiciones experimentales, de acuerdo con métodos convencionales, que son ampliamente conocidos en la bibliografía, usando reactivos de Grignard de fórmula (XIII). Preferiblemente, la reacción de un compuesto de fórmula (XII) con reactivos organometálicos se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietiléter a una temperatura que varía de -78 °C a temperatura ambiente y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa b), la oxidación de un compuesto de fórmula (XI) para dar un compuesto de fórmula (X) puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para la oxidación de alcoholes en cetonas. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, terc-butanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, ácido acético, ácido trifluoroacético, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, peryodinano de Dess-Martin, oxona, permanganato de potasio, peryodato de sodio, ácido peyódico y óxido de cromo (VI) catalítico, perrutenato de tetrapropilamonio, cloruro de rutenio. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de -78 °C a la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa c), la transformación de un compuesto de fórmula (X) en un compuesto de fórmula (IX) puede completarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de 3-aminoindazoles. Preferiblemente, la reacción de un compuesto de fórmula (X) con hidrazina se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, metanol, etanol o n-butanol a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. La adición de un ácido, tal como, preferiblemente, ácido clorhídrico o ácido acético, puede requerirse para catalizar la reacción.

De acuerdo con la etapa d), un compuesto de fórmula (IX) puede transformarse en un compuesto de fórmula (VIII) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales que se conocen ampliamente en la técnica para la protección del grupo amino primario. Preferiblemente, la reacción se realiza mediante tratamiento con un exceso de anhídrido trifluoroacético o cloruro de trifluoroacetilo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de 0 °C a aproximadamente 110 °C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. El tratamiento de la mezcla de reacción con un disolvente prótico, tal como, por ejemplo, agua, metanol, etanol o mezclas de los mismos, o con una solución en agua de hidrogenocarbonato de sodio conduce a la hidrólisis selectiva del grupo trifluoroacetilo en el anillo de indazol. En el caso de la preparación de un derivado de ftalimido, la reacción se realiza mediante tratamiento con anhídrido ftálico, en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, *N,N*-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, y en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, diclorometano, agua y mezclas de los mismos. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente 110 °C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. De acuerdo con la etapa e), la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) para obtener un compuesto de fórmula (VII) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, cuando PG es un grupo trifenilmetilo, la reacción se realiza mediante tratamiento con cloruro de tritilo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano, y en presencia de un eliminador de protón, tal como, preferiblemente, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 min a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa f) un compuesto de fórmula (VII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (VI) mediante la retirada de un grupo protector adecuado, tal como el grupo trifluoroacetilo, de acuerdo con métodos convencionales. Preferiblemente, la reacción se realiza mediante tratamiento con una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, amonio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 min a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa g) un compuesto de fórmula (VI) puede transformarse en un compuesto de fórmula (V) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales, que se conocen ampliamente en la técnica para reacciones de condensación. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa i').

De acuerdo con la etapa h), un compuesto de fórmula (V) puede transformarse en un compuesto de fórmula (II) mediante desprotección del átomo de hidrógeno de indazol endocíclico de acuerdo con métodos convencionales que posibilitan la hidrólisis selectiva de grupos protectores de bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo. Preferiblemente, esta reacción se ejecuta en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, 1,4-dioxano, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. Como alternativa, esta reacción se realiza en condición de

reducción, tal como, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. El catalizador es habitualmente un metal, de la manera más habitual un derivado de paladio, tal como, por ejemplo, hidróxido de paladio o negro de paladio.

5 De acuerdo con la etapa j), la reducción de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (XIV) puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para la reducción de alcoholes en alcano. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ácido acético, diclorometano, acetonitrilo o una mezcla de los mismos, en presencia de un sistema de reducción adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo/yoduro de sodio, diclorodimetilsilano/yoduro de sodio, trietilsilano/anhídrido trifluoroacético, borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura que varía de -10 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas.

15 De acuerdo con la etapa k), la transformación de un compuesto de fórmula (XV) en un compuesto de fórmula (XIV) en presencia de un compuesto de fórmula (XVI), puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para acoplamiento de derivados de boro, en concreto reacciones de tipo Suzuki. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano, tolueno, xileno o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropililamina, sodio, potasio o carbonato de cesio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, a una temperatura que varía de -20 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador es habitualmente un metal, de la manera más habitual un derivado de paladio, tal como, por ejemplo, cloruro de paladio o acetato de paladio en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina.

25 De acuerdo con la etapa l), la transformación de un compuesto de fórmula (XIV) en un compuesto de fórmula (III_A) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa c). De acuerdo con la etapa l') la transformación de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (III_B) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa c). De acuerdo con la etapa m), la transformación de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (XVII) en presencia de un compuesto de fórmula (XVIII) puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para reacciones de O-alkilación. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropililamina, sodio, potasio o carbonato de cesio, hidruro de sodio, a una temperatura que varía de -78 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El agente de alquilación es normalmente un halógeno o un derivado de sulfonatos; de la manera más habitual, el grupo saliente es yodo, bromo, triflato o mesilato.

35 De acuerdo con la etapa l''), la transformación de un compuesto de fórmula (XVII) en un compuesto de fórmula (III_C) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa c). De acuerdo con la etapa n), la transformación de un compuesto de fórmula (XIV) en un compuesto de fórmula (XIX_{D1}) en presencia de un compuesto de fórmula (XVIII) puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para reacciones de C-alkilación. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa m). De acuerdo con la etapa l''') la transformación de un compuesto de fórmula (XIX_{D1}) en un compuesto de fórmula (III_{D1}) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa c). De acuerdo con la etapa o), la transformación de un compuesto de fórmula (XXI) en un compuesto de fórmula (XX) en presencia de un compuesto de fórmula (XIII) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa a).

40 De acuerdo con la etapa p), la transformación de un compuesto de fórmula (XX) en un compuesto de fórmula (XIX_{D1}) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa j). De acuerdo con la etapa q) la transformación de un compuesto de fórmula (XIX_{D1}) en un compuesto de fórmula (XIX_{D2}) en presencia de un compuesto de fórmula (XXIII) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa m).

55 De acuerdo con la Etapa l^{IV}), la transformación de un compuesto de fórmula (XIX_{D2}) en un compuesto de fórmula (III_{D2}) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa c). De acuerdo con la etapa r), un compuesto de fórmula (III_A), (III_C) o (III_D) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales que se conocen ampliamente en la técnica para la protección del grupo amino primario. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa d). De acuerdo con la etapa s), la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D) para obtener un compuesto de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D) puede realizarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales.

Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa e).

De acuerdo con la etapa t) un compuesto de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_D) mediante la retirada de un grupo protector adecuado, tal como el grupo trifluoroacetilo, de acuerdo con métodos convencionales. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa f). De acuerdo con la etapa u) un compuesto de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_D) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) de una diversidad de maneras y condiciones experimentales, que se conocen ampliamente en la técnica para reacciones de condensación. Preferiblemente, se realiza de una manera análoga a la indicada para la etapa i'). De acuerdo con la conversión descrita tras 1) la reducción de un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es nitro, para dar un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D), en donde tal sustituyente es amino, puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la bibliografía. Preferiblemente, esta conversión se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, ácido acético o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno y una hidrogenación catalítica, o mediante tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno, o ácido fórmico o formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación, o un metal, tal como hierro o cinc en presencia de un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, o mediante tratamiento con cloruro de estaño (II), a una temperatura que varía de 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es generalmente un metal, lo más a menudo paladio que puede ser utilizado tal cual o soportado sobre carbón.

De acuerdo con la conversión descrita tras 2) la aminación reductora de un compuesto de fórmula (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es amino, mediante reacción con un aldehído o cetona adecuada puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para la realización de alquilaciones reductoras. Preferiblemente, esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetra-alquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y en presencia de un catalizador de ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión descrita tras 3) la reducción de un compuesto de fórmula (I), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es nitro, para dar un compuesto de fórmula (I) en donde tal sustituyente es amino, puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la bibliografía. Preferiblemente, esta conversión se realiza en condiciones análogas a las indicadas para la conversión 1).

De acuerdo con la conversión descrita tras 4) la aminación reductora de un compuesto de fórmula (I) en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es amino, mediante reacción con un aldehído o cetona adecuada puede realizarse de una diversidad de maneras, de acuerdo con métodos convencionales para realizar alquilaciones reductoras. Preferiblemente, esta reacción se realiza en condiciones análogas a las indicadas para la conversión 2).

La desprotección de un compuesto de fórmula (I), (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es un grupo amino protegido puede hacerse de una diversidad de maneras de acuerdo con métodos convencionales para la desprotección de grupos amino. Dependiendo del grupo protector del grupo amino, esta reacción puede realizarse de varias formas. En un aspecto, dicha reacción puede realizarse por tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o perclórico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano o sus mezclas, a una temperatura que varía de -10 °C a 80 °C, y durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 48 horas. En otro aspecto, tal reacciones puede realizarse mediante tratamiento con una base inorgánica, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, o carbonato de sodio o potasio o cesio, o con una base orgánica, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, o con hidrazina anhidra o hidrato de hidrazina, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de -10 °C a 80 °C, y durante un periodo de tiempo que varía de 30 minutos a 72 horas.

Los derivados de indazol sustituidos se pueden preparar usando procedimientos estándar en síntesis orgánica como se indica, por ejemplo, en Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2001. Los expertos en la técnica saben que la transformación de una función química en otra puede necesitar que uno o más centros reactivos en el compuesto que contiene esta función estén protegidos con el fin de evitar reacciones secundarias indeseadas. La protección de dichos centros reactivos y la consiguiente desprotección al final de las transformaciones de la síntesis, se puede realizar siguiendo los procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en:

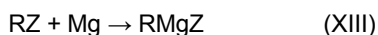
Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

5 En los casos en los que un compuesto de fórmula (I) contenga uno o más centros asimétricos, dicho compuesto puede separarse en isómeros individuales por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluyendo cromatografía usando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Métodos generales de separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos se recogen, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H.,- *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

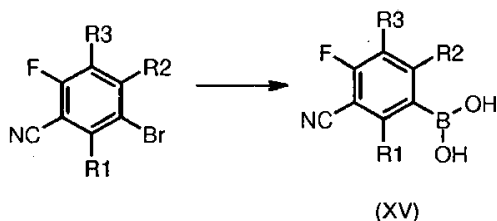
10 Un compuesto de fórmula (I) también puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable siguiendo los procedimientos estándar que son conocidos por los expertos. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) que se obtiene como sal puede ser transformado en la base libre o el ácido libre siguiendo los procedimientos estándar que son conocidos por los expertos en la técnica.

15 Los materiales de partida de los procesos de la presente invención, es decir, compuestos de fórmula (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVIII), (XXIII) y (XXI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando métodos bien conocidos.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XIII) pueden obtenerse fácilmente de acuerdo con procedimientos convencionales, que se conocen ampliamente en la técnica para formación de reactivos de Grignard, según se indica en el siguiente esquema:



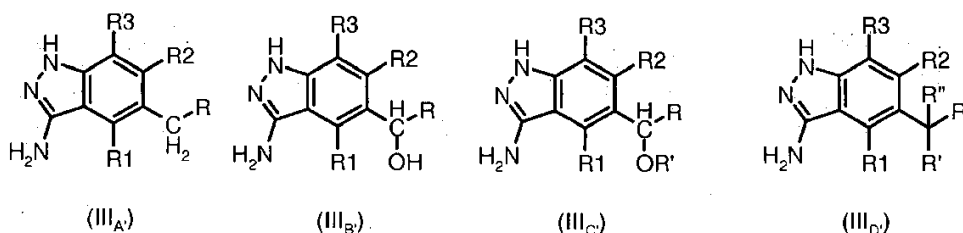
20 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse fácilmente a partir de los derivados de halógeno correspondientes, según se indica en el siguiente esquema (véase, por ejemplo WANG, X.-J. et al.; Org Lett 2006, 8 (2), 305-307):



25 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XVI) pueden obtenerse fácilmente mediante elaboración de los derivados de alcohol correspondientes por tratamiento de acuerdo con métodos sintéticos convencionales.

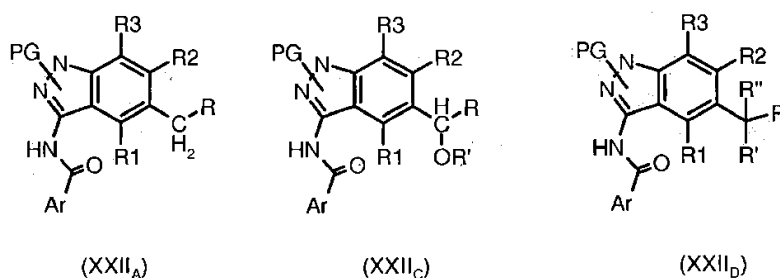
Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XXI) pueden obtenerse fácilmente mediante oxidación de los derivados de alcohol correspondientes por tratamiento de acuerdo con métodos sintéticos convencionales.

Otro objeto de la invención es proporcionar un intermedio de fórmula (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D):



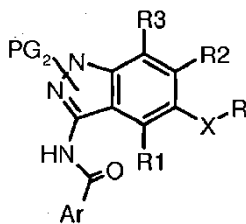
30 en donde R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se ha definido anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio de fórmula (XII_A), (XXII_C) o (XXII_D):



en donde Ar, R, R1, R2, R3, R', R" y PG son según se ha definido anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (XXVII):

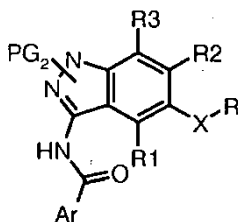


(XXVII)

en donde Ar, R, R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente y PG₂ es etoxicarbonilo o 2-metoxietilcarbonilo.

- 5 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XXVII) según se ha definido anteriormente, caracterizado por que el proceso comprende:

v) proteger un compuesto de fórmula (I) según se ha definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



(XXVII)

- 10 en donde R, R1, R2, R3 y PG₂ son según se ha definido anteriormente.

De acuerdo con la etapa v), la protección de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (XXVII) puede completarse de una diversidad de maneras y condiciones experimentales. Preferiblemente, la reacción se realiza mediante tratamiento con una base, como diisopropilamida de litio, hidruro de sodio o litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter, *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano a una temperatura que varía de -78 °C a temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 96 horas. El electrófilo es habitualmente un derivado de cloroformiato, tal como, por ejemplo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de 2-metoxietilo.

- 15

Farmacología

- 20 Las formas cortas y abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el siguiente significado:

Ci	Curie
DMSO	dimetilsulfóxido
ID	identidad
KDa	kiloDalton
25 microCi	microCurie
mg	miligramos
microg	microgramos
ml	mililitros
microL	microlitros
30 M	molar
mm	milimolar

microM micromolar

nM nanomolar

Análisis

5 Los compuestos de la presente invención se ensayaron en ensayos bioquímicos, tal como se describen a continuación.

Preparación del dominio citoplasmático ALK para usarlo en el ensayo bioquímico de clonación y expresión

El dominio citoplasmático de ALK, correspondiente a los restos 1060-1620 (los números de restos de aminoácidos se refieren al número de referencia de Genbank NP 004295.2) se amplificó mediante la PCR a partir de una biblioteca de ADNc de testículo humano.

10 La amplificación se realizó usando el oligonucleótido directo:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACTGGAAGTTCTGTTCCAGG
GGCCCCGCCGGAAGCACCAGGAGCTG -3'

y el oligonucleótido inverso:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCAGGGCCCAGGCTGGTTCA
TGCTATT-3'

15 Para los objetivos de clonación, los oligonucleótidos incluyeron sitios *attB* con el fin de obtener productos de PCR flanqueados por *attB* adecuados para la clonación usando la tecnología Gateway (Invitrogen). Además, con objetivos de purificación, el cebador directo incluía un sitio de corte PreScission (Amersham Biosciences). El producto resultante de la PCR se clonó en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (Invitrogen) modificado mediante Gateway. Para fines de expresión y purificación, se añadió un marcador de GST en N-terminal respecto del dominio citoplasmático de ALK. La clonación se realizó siguiendo los protocolos descritos en el manual de Gateway (Invitrogen).

20 El baculovirus se generó co-transfectando células Sf9 de insecto con el vector de expresión y el DNA viral usando el kit de transfección BaculoGold™ (Pharmlingen).

El sobrenadante vírico se recuperó después 5 de días y se amplificó 3 veces para aumentar el título vírico.

25 La proteína recombinante se produjo infectando células Sf21 de insecto con una densidad de 1×10^6 células/ml con 30 ml de sobrenadante vírico por billón de células, con agitación a 27°C. Después de 48 horas de infección, se recogieron las células, se sedimentaron y se congelaron a -80°C.

Purificación de la proteína

30 Las células se suspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 8, NaCl 150 mM, CHAPS a 0,2 %, DTT 20 mM, glicerol a 20 %, cóctel de inhibidor de proteasas "completo" (Roche Diagnostics), Na_3VO_4 1 mM y se lisaron mediante extrusión de líquido con un homogeneizador Gaulin (Niro Soavi, Italia). El lisado se clarificó por centrifugación a 20.000 g durante 30 minutos y se cargó en una columna de glutatión sefarosa 4B (Amersham Biosciences).

Después de un lavado exhaustivo, la proteína recombinante se eluyó con glutatión 10 mM en Tris-HCl 100mM, pH 8, glicerol a 10 %.

35 La GST-ALK purificada por afinidad se cargó en una columna de heparina sefarosa FF™ (Amersham Biosciences) y se eluyó con NaCl 50 mM, TRIS 25 mM, pH 7,5, DTT 2 mM y glicerol a 20 %.

Las fracciones eluidas se reunieron y se dializaron frente a NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM pH 7,4, DTT 2 mM, glicerol a 20 %.

La proteína purificada se almacenó a -80°C antes de utilización en el ensayo bioquímico.

40 Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa ALK

La enzima ALK necesita preactivación para linealizar las cinéticas de reacción.

i. Tampón de cinasa (KB) para la ALK

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM pH 7,5 que contenía MnCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, DTT 1

mM, Na₃VO₄ 3 microM y 0,2 mg/ml de BSA. El tampón 3X KB es un tampón con la misma composición y pH que el KB, pero con una concentración del triple de cada componente.

ii. Condiciones de ensayo

5 El análisis de la cinasa se realizó con una concentración final de enzima de 20 nM, en presencia de ATP 8 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM y MBP 2 microM. El MBP se adquirió a través de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.

Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa de la ALK.

Análisis por transferencia de Western de la ALK y fosforilación de STAT3 en líneas celulares de linfoma de células grandes anaplásico Karpas-299, SR-786 y SUP-M2.

10 Se sembraron células Karpas-299, SR-786 y SUP-M2 (DSMZ, Braunschweig, Alemania) en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos a 5x10⁵ células/ml en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS de 10 % a 15 % (EuroClone, Italia) y se incubaron durante la noche a 37°C, en atmósfera de CO₂ a 5 % y humedad relativa de 100 %. Después de esta incubación, las células se trataron con las concentraciones deseadas de compuesto durante 2 horas a 37°C. Se recogieron las células por centrifugación a 248 xg durante 5 minutos, se lavaron con PBS frío, se centrifugaron de nuevo a 248 xg durante 5 minutos y a continuación se lisaron en Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, SDS a 2 %, Na₃VO₄ 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa [Sigma-Aldrich producto #P8340] y cóctel inhibidor de fosfatasa [Sigma-Aldrich productos #P2850 + #P5726]. Después de una breve sonicación, los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000 xg durante 20 minutos a temperatura ambiente y 20 microg/carril de proteína del lisado clarificado se corrieron en geles NuPAGE (geles NuPAGE 4-12 % carril 10 Bis-Tris, Invitrogen) con tampón de migración MOPS, a continuación se transfirieron sobre filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) usando cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos). Los filtros que portaban proteína transferida se incubaron durante 1 hora en tampón de bloqueo (TBS + leche en polvo sin grasa a 5 % [n.º 1706404 Bio-rad, Hercules, CA, EE.UU.] + Tween 20 a 0,1 %) y se sondaron durante una noche en TBS + BSA a 5 % + Tween 20 a 0,1 % a 4°C que contenía anticuerpo anti-fosfo-ALK Tyr 1604 a 1/500 (producto n.º 3341 Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE.UU.) para la detección de ALK fosforilada o anticuerpo de ratón anti-ALK a 1/500 (producto n.º 35-4300, Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, EE.UU.) para la detección de ALK total o anticuerpo de ratón anti-fosfo-STAT3 Tyr 705 a 1/500 (producto n.º 612357, BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de STAT3 fosforilada o anticuerpo de ratón anti-STAT3 a 1/1000 (producto n.º 610190 BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de STAT3 total.

30 En todos los casos, los filtros se lavaron a continuación durante 20 minutos, con varios cambios de TBS + Tween 20 a 0,1 %, y se incubaron durante 1 hora en TBS + leche en polvo sin grasa a 5 % + Tween 20 a 0,1 % que contenía una dilución 1/10.000 de IgG anti-conejo o ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Amersham, producto n.º NA934), y a continuación se lavaron de nuevo y se revelaron usando el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) siguiendo las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos utilizados eran de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

35 Ensayo de proliferación celular *in vitro* para inhibidores de la actividad cinasa de la ALK

40 Se sembraron las líneas celulares de ALCL humano Karpas-299, SR-786 y SUP-M2 en una placa de 96 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA, EE.UU.) a 1x10⁵ células/ml en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS del 10 % a 15 % (EuroClone, Italia), (100 microL/pocillo) y se mantuvieron a 37°C, con CO₂ a 5 % y una humedad relativa del 100 %. Al día siguiente, las placas se trataron por duplicado con una dilución adecuada de los compuestos partiendo de una solución madre a 10 mM en DMSO (concentración final de DMSO: 0,1 %). En cada placa se incluyeron ocho controles sin tratamiento. Después de 72 horas de tratamiento, se añadieron 50 microL de ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, EE.UU.) a cada pocillo y después de agitar, se midió la señal de luminiscencia usando un detector Envision (PerkinElmer Wellesley, MA, EE.UU.).

45 Los valores de CI₅₀ se calcularon con el programa LSW/Data Analysis usando el ajuste de curvas sigmoideal de Microsoft Excel.

Preparación de IGF-1R para su uso en el ensayo bioquímico

Clonación y expresión

50 Se usó ADNc humano como plantilla para la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la porción citoplasmática predicha de IGF-1R (residuos de aminoácido 960-1367 de la proteína precursora; véase el N.º de acceso en NCBI Entrez-Protein #P08069) que incluye el dominio cinasa completo. La PCR se llevó a cabo usando la secuencia de cebador directo 5'-CTCGGATCCAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTG-3' y la secuencia de cebador reverso 5'-CTCGGATCCTCAGCAGGTGGAAGACTGGGGCAGCGG-3'. Con el fin de facilitar las etapas de clonación subsiguientes, ambos cebadores comprenden una secuencia del sitio de restricción de la endonucleasa BamHI. Este producto de la PCR se clonó en fase usando extremos adherentes de BamHI en un vector de transferencia para el sistema de expresión de baculovirus, pVL1392 (Pharmingen), previamente modificado mediante la inserción en pVL1392 de un sitio de clonación múltiple de secuencias que codifican una proteína de

fusión de glutatión S-transferasa (GST), un sitio de escisión de proteasa PreScission y un casete de MST parcial derivado del plásmido pGex-6P (Amersham BioSciences). La inserción del IGF-1R producto de la PCR descrita anteriormente en el sitio BamHI derivado de la pGex-6P del vector pVL1392 modificado produce un marco de lectura abierto que se corresponde con la proteína GST y el péptido PreScission de pGEX-6P, fusionado con el dominio citoplasmático de IGF-1R humano. Con el fin de obtener la proteína de fusión, se cotransfectaron células de insecto Sf21 (Invitrogen) con 2 microg de plásmido purificado y 1 microg de DNA vírico (BaculoGold™ Transfection Kit, Pharmingen), como se describe en el manual de instrucciones de Baculovirus (Pharmingen). Se realizó una primera amplificación del virus usando 600 microL de virus contransfectado sobre 6×10^6 Sf21 en un cultivo monocapa, en 12 ml de medio (TNM-FH Grace's medium - Pharmingen). Después de 3 días el medio se recoge, se centrifuga y se transfiere a un tubo estéril. Una segunda amplificación se prepara por el mismo método usando 2 ml sobre 3×10^7 células, diluidas en 40 ml de medio. Para la tercera amplificación del virus, se usa 1 ml de sobrenadante de la segunda etapa por 3×10^7 células diluidas en 40 ml de medio.

La expresión de la proteína se realiza en células de insecto H5 infectadas con 14 ml de virus/ 1×10^9 células de insecto (MOI = 1,5) durante 65 horas con agitación a 27 °C. Las células se recogen por centrifugación a 1.200xg durante 10 minutos.

Purificación de la proteína

Las células se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS), ditioneitol (DTT) 20 mM, CHAPS a 0,2 %, glicerol a 20 %, OVA 1 mM, cóctel de inhibidor de proteasas "completo" (1 comprimido/ 50 ml de tampón; Roche Diagnostics, Milán, Italia) y se lisaron mediante extrusión líquida con un homogeneizador Gaulin (Niro Soavi, Italia). El lisado se centrifugó a 1.4000 x g durante 45 minutos y se cargó el sobrenadante en una columna que contenía 10 ml de glutatión sefarosa. (Amersham Biosciences). La columna se lavó primero con tampón PBS por 5 volúmenes de la columna, a continuación con Tris 100 mM pH 8,0, glicerol a 20 % por 5 volúmenes de columna y finalmente se eluyó con glutatión 10 mM en Tris 100 mM Tris pH 8, glicerol a 20 %. Se recogieron fracciones de 10 ml y se agruparon las fracciones ricas en proteína. Generalmente, se recuperaron 20 mg de proteína de fusión a partir de 1×10^9 células, y ésta era generalmente de una pureza >85 % según el análisis por SDS-PAGE seguido por tinción con Coomassie. La proteína purificada se almacenó a -80°C para su utilización en los ensayos bioquímicos.

Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa de IGF-1R

La actividad inhibidora de inhibidores de quinasa putativos y la potencia de compuestos seleccionados se determinaron usando un ensayo de trans-fosforilación.

Se incubó un sustrato específico con la cinasa en condiciones amortiguadoras adecuadas en presencia de ATP con trazas de ^{33}P - γ -ATP (marcado con gamma fosfato, Redivue™ número de código AH9968, 1000-3000 Ci/mmol, Amersham Biosciences Piscataway, NJ, Estados Unidos), cofactores óptimos y compuestos de ensayo.

Al final de la reacción de fosforilación, se capturó más de 98 % de ATP frío y radiactivo mediante un exceso de resina de intercambio iónico Dowex. Se dejó que la resina se asentara en el fondo de los pocillos de reacción por gravedad. Subsiguientemente se retiró el sobrenadante, que contenía el péptido sustrato y se transfirió a una placa de recuento y se evaluó la radiactividad (correspondiente al fosfato incorporado en el péptido) por recuento β .

Reactivos/condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

Se pesaron 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada especialmente 1x8 malla 200-400, 2,5 Kg) y se diluyeron hasta 2 L en formato de sodio 150 mM, pH 3,00.

Se dejó que la resina se asentara durante varias horas y a continuación se retiró el sobrenadante. Este procedimiento de lavado se repitió tres veces durante dos días. Finalmente, se dejó que la resina se asentase, se retiró el sobrenadante y se añadieron dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) de formato de sodio 150 mM. El pH final fue aproximadamente de 3,0. La resina lavada se mantuvo a 4 °C antes de su uso y fue estable durante más de una semana.

ii. Tampón de quinasa (KB)

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,9 que contenía MnCl_2 3 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 3 microM y 0,2 mg/ml de BSA. 3X KB es un tampón con la misma composición y pH que KB pero en el que la concentración de cada componente es el triple. iii. Preactivación de la enzima y preparación de la mezcla enzimática 3X.

Antes de empezar el análisis de inhibición de la cinasa, el IGF-1R se pre-fosforiló con el fin de linealizar la cinética de la reacción. Para obtener esto, se preparó la cantidad total deseada de enzima con una concentración de enzima de 360 nM en KB que contenía ATP 100 microM y esta preparación se incubó durante 30 minutos a 28 °C. La mezcla enzimática 3X se obtuvo diluyendo esta enzima preactivada 20 veces en 3X KB.

iv. Condiciones de ensayo

El ensayo de cinasa se realizó con una concentración enzimática final de 6 nM, en presencia de ATP 6 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM y sustrato 10 microM, un péptido biotinilado en el extremo carboxi-terminal con la siguiente secuencia: KKKSPGEYVNIEFGGGGK-biotina. El péptido se obtuvo en lotes con una pureza >95 % de péptido por American Peptide Company, Inc. (Sunnyvale, CA, USA).

Ensayo Dowex robotizado

Las reacciones de ensayo se realizaron con un volumen final total de 21 microL y consistían en:

- a) 7 microL/pocillo de mezcla de enzima 3X (enzima preactivada 18 nM en tampón de cinasa 3X),
- b) 7 microL/pocillo de mezcla sustrato 3X/ATP (30 microM de sustrato, ATP 18 microM y ³³P-γ-ATP 3 nM en agua doble destilada (ddH₂O)),
- c) 7 microL/pocillo de compuestos de ensayo 3X diluidos en ddH₂O-3 % DMSO.

La dilución de los compuestos y el esquema del ensayo se indican a continuación.

i. Dilución de compuestos

Se distribuyeron soluciones madre 10 mM de los compuestos de ensayo en DMSO a 100 % en placas de microtitulación de 96 pocillos en formato 12x8.

Para los estudios de inhibición en porcentaje, se prepararon placas de dilución a 1 mM, 100 microM y 10 microM en DMSO a 100 % DMSO y a continuación se diluyeron hasta la concentración final deseada de 3X (30, 3 y 0,3 microM) en ddH₂O, DMSO a 3 %. Un dispositivo Multimek 96 (Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100 Fullerton, CA 92834-3100 Estados Unidos) se usó para pipetear los compuestos en las placas de ensayo.

Para la determinación de la CI₅₀, se obtuvieron las disoluciones iniciales con concentración de compuesto 30 microM en 3 % DMSO a partir de las disoluciones madre 1 mM/DMSO a 100 %. Estas disoluciones iniciales de 30 microM se usaron para la generación de una serie adicional de 9 diluciones a 1/3 en ddH₂O, DMSO a 3 % DMSO, de forma que se generó una curva de dilución de 10 puntos a 3X la concentración final de ensayo. Las diluciones en serie se realizaron en placas de 96 pocillos usando un sistema Biomek 2000 (Beckman Coulter). Se prepararon curvas de dilución de 7 compuestos/placa y cada placa también incluyó una curva de dilución de 10 puntos de estauroporina, así como varios pocillos de control positivo y negativo.

ii. Esquema de ensayo

7 microL de cada dilución de compuesto de ensayo (o control) en ddH₂O, DMSO a 3 %, se pipetearon en cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos con fondo en V, que se transfirió a continuación en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer, 45 William Street Wellesley, MA 02481-4078, Estados Unidos) equipada con una cabeza pipeteadora con 384 puntas para iniciar el ensayo, más una cabeza de 96 puntas para dispensar la resina, preparada con recipientes que contenían suficiente mezcla enzimática 3X y mezcla de ATP 3X para completar el ensayo.

Al principio del ensayo, el sistema dosificador de líquidos aspira 7 microL de mezcla de ATP, introduce una capa de aire en las puntas (5 microL) y a continuación aspira 7 microL de mezcla enzimática 3X. Para iniciar la reacción, se dispensaron los contenidos de las puntas en los pocillos de ensayo que ya contenían 7 microL del compuesto de ensayo (a la concentración deseada final 3X), seguido por 3 ciclos de mezcla de forma que se restableciera la concentración final deseada para todos los componentes de la reacción.

Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y a continuación se detuvo la reacción pipeteando 70 microL de la suspensión de resina Dowex en la mezcla de reacción, seguido por tres ciclos de mezcla. Después de detener la reacción, se dejaron las placas en reposo durante una hora con el fin de maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfirieron 20 microL de sobrenadante de cada pocillo en los pocillos del 384-Optiplates (Perkin Elmer) que contenían 70 microL/pocillo de Microscint 40 (Perkin Elmer); después de 5 minutos de agitación orbital se leyeron las placas con un contador de radiactividad Perkin-Elmer Top Count.

iii. Análisis de datos

Los datos se analizaron usando una versión personalizada del programa "Assay Explorer" (Elsevier MDL, San Leandro, CA 94577). Para concentraciones de compuestos individuales, la actividad inhibitoria se expresó generalmente como porcentaje de inhibición obtenido en presencia del compuesto, en comparación con la actividad total de la enzima obtenida cuando se omite el inhibidor.

Los compuestos que presentaban la inhibición deseada se analizaron posteriormente con el fin de estudiar la

potencia del inhibidor mediante el cálculo de CI_{50} . En este caso, los datos de inhibición obtenidos usando diluciones en serie del inhibidor se ajustaron mediante una regresión no lineal usando la siguiente ecuación:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log I C_{50} - \log [I])}}$$

5 en la que v_b es la velocidad de línea base, v es la velocidad de reacción observada, v_0 es la velocidad en ausencia de inhibidores y $[I]$ es la concentración de inhibidor.

Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa IGF-1R.

Análisis por transferencia de Western de la fosforilación del receptor después de estimulación con IGF-1 en células de cáncer de mama humano MCF-7.

10 Se sembraron las células MCF-7 (ATCC# HTB-22) en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos con una concentración de 2×10^5 células/pocillo en medio E-MEM (MEM+ Earle's BSS + glutamina 2 mM + aminoácidos no esenciales 0,1 mM) + FCS a 10 % y se incubaron durante la noche a 37°C, en atmósfera de CO_2 a 5 %, humedad relativa del 100 %. A continuación, las células se privaron de nutrientes reemplazando el medio E-MEM + FCS a 10 % con E-MEM + BSA a 0,1 % e incubando durante la noche. Después de esta incubación, los pocillos se trataron con las concentraciones deseadas del compuesto durante 1 hora a 37 °C y a continuación se estimularon con IGF-1 humano recombinante 10 nM (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos) durante 10 minutos a 37°C. A continuación se lavaron las células con PBS y se lisaron en 100 microl/pocillo de tampón de lisis celular (M-PER Mammalian Protein Extraction Reagent [Producto #78501, Pierce, Rockford, IL, Estados Unidos] + EDTA 10 mM + cóctel inhibidor de proteasa [Sigma-Aldrich producto #P8340] + cóctel inhibidor de fosfatasa [Sigma-Aldrich productos #P2850 + #P5726]). Los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000xg durante 5 minutos y 10 microg/carril de proteína del lisado clarificado se corrieron en geles NuPAGE (geles NuPAGE 4-12 % carril 10 Bis-Tris, Invitrogen) con tampón de migración MOPS, a continuación se transfirieron sobre filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) usando cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos). Los filtros con la proteína transferida se incubaron durante 1 hora en tampón de bloqueo (TBS + BSA a 5 % + Tween 20 a 0,15 %) y se investigaron durante 25 2 horas en el mismo tampón que contenía 1/1.000 de anticuerpo de conejo anti-fosfo IGF-1R Tyr1131/InsR Tyr 1146 (producto #3021, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos) para la detección de IGF-1R fosforilado o una dilución 1/1.000 de anticuerpo de conejo IGF-Irβ(H-60) (producto #sc-9038, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, Estados Unidos) para detectar la cadena IGF-1R β total. En ambos casos, los filtros se lavaron a continuación durante 30 minutos, con varios cambios de TBS + Tween 20 a 0,15 %, y se incubaron durante 1 hora en tampón de lavado que contenía una dilución 1/5.000 de IgG anticonejo conjugado con peroxidasa de rábano picante (Amersham, producto #NA934), y a continuación se lavaron de nuevo y se revelaron usando el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) siguiendo las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos utilizados eran de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

35 Fosforilación de la proteína ribosómica S6 inducida por factor de crecimiento en fibroblastos humanos primarios.

La fosforilación de la proteína ribosómica S6 como respuesta a la estimulación por factor de crecimiento de fibroblastos cutáneos humanos normales (NHDF) se usó para evaluar la potencia del compuesto para inhibir la transducción de señal inducida por IGF-1 en células, y su selectividad frente a los estímulos EGF y PDGF. Se mantuvieron las células NHDF, obtenidas de PromoCell (Heidelberg, Alemania), a 37 °C en atmósfera humidificada con CO_2 a 5 % en medio de crecimiento de fibroblastos (Promocell) completo. Para el ensayo se sembraron los NHDF en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos (placas negras, de fondo plano claro; Matrix Technologies Inc., Hudson, NH, Estados Unidos) con una densidad de 5.000 células/pocillo en un medio sin suero que contenía albúmina de suero bovino (BSA) a 0,1 % y se incubaron durante 5 días. Las células privadas de nutrientes se trataron durante 1 hora con las dosis deseadas de los compuestos y a continuación se estimularon durante 2 horas adicionales bien con IGF-1 10 nM (Invitrogen Corp., CA, Estados Unidos), bien con EGF 10 nM (Gibco BRL, Estados Unidos) o bien con PDGF-B/B 1 nM (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). A continuación se fijaron las células en PBS/paraformaldehído a 3,7 % durante 20 minutos a temperatura ambiente, se lavaron dos veces con PBS y se permeabilizaron con PBS/Triton X-100 a 0,3 % durante 15 minutos. A continuación se saturaron los pocillos con PBS/leche en polvo sin grasa a 1 % (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, Estados Unidos) durante 1 hora, y a continuación se investigaron durante 1 hora a 37 °C con anticuerpo antifosfo-S6 (Ser 235/236) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos, cat. #2211) con una dilución de 1/200 en PBS/leche a 1 % /Tween 20 a 0,3 %. Después se lavaron dos veces los pocillos con PBS, y se incubaron durante 1 hora a 37°C con PBS/leche a 1 %/Tween 20 a 0,3 % + 1 microg/ml de DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol) + anticuerpo secundario de cabra anti-conejo conjugado a Cy5™ a 1/500 (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, R.U.). Los pocillos se lavaron 2X con PBS y se dejaron en cada pocillo 40 microl de PBS para los análisis de inmunofluorescencia. Las imágenes de fluorescencia en los canales del DAPI y Cy5™ se registraron automáticamente, se almacenaron y se analizaron usando un instrumento Cellomics ArrayScan™ IV (Cellomics, Pittsburgh, Estados Unidos); se usó el algoritmo de citotoxicidad de Cellomics para cuantificar la fluorescencia citoplasmática asociada con la fosfo-S6

(parámetro de señal de Cy5™: "Mean Lyso Mass-pH") para cada célula en 10 campos/pocillo y eventualmente se expresó como un valor de población medio. A menos que se indique de otro modo, los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos.

Ensayo bioquímico de los inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

5 El ensayo *in vitro* de la inhibición de la cinasa se realizó de la misma manera que el descrito para el IGF-1R. A diferencia de IGF-1R, la enzima Aurora-2 no necesita preactivación.

i. Tampón de cinasa (KB) para Aurora-2

El tampón de cinasa estaba compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,0, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM y 0,2 mg/ml de BSA.

10 **ii. Condiciones de ensayo para Aurora-2 (concentraciones finales)**

El análisis de la cinasa se realizó con una concentración final de enzima de 2,5 nM, ATP 10 microM, ³³P-γ-ATP 1 nM y sustrato 8 microM, compuesto de 4 repeticiones de LRRWSLG.

Ensayos celulares para inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

Ensayo de proliferación celular *in vitro* para inhibidores de la actividad cinasa de Aurora-2

15 Se sembró la línea celular de cáncer de colon humano HCT-116 a 5000 células/cm² en una placa de 24 pocillos (Costar) usando medio F12 (Gibco) complementado con FCS a 10 % (EuroClone, Italia) L-glutamina 2 mM y penicilina/estreptomicina a 1 % y se mantuvieron a 37°C, CO₂ a 5 % y una humedad relativa del 96 %. Al día siguiente, se trataron las placas por duplicado con 5 ml de una dilución adecuada de compuestos partiendo de una solución madre a 10 mM en DMSO. En cada placa se incluyeron dos controles sin tratamiento. Después de 72 horas
20 de tratamiento, se retiró el medio y las células se separaron de cada pocillo usando 0,5 ml de Tripsina a 0,05 % (p/v) y EDTA a 0,02 % (p/v) (Gibco). Las muestras se diluyeron con 9,5 ml de Isoton (Coulter) y se cuantificaron usando un contador celular Multisizer 3 (Beckman Coulter). Los datos se evaluaron como porcentaje de los pocillos de control:

$$\% \text{ de CTR} = (\text{Tratado} - \text{Blanco}) / (\text{Control} - \text{Blanco}).$$

25 Los valores de CI₅₀ se calcularon con el programa LSW/Data Analysis usando el ajuste de curvas sigmoideal de Microsoft Excel.

Dados los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) de la invención resultaron poseer una destacable actividad inhibidora de proteína cinasa, típicamente con una CI₅₀ menor de 10µM.

30 Véase, a modo de ejemplo, la siguiente tabla I que resume los datos experimentales de algunos de los compuestos representativos de la invención que se probaron en el ensayo bioquímico como inhibidores de ALK, IGF-1R y Aurora-2 cinasa (CI₅₀ µM).

Tabla 1.

Comp. n.º	Ensayo bioquímico de CI ₅₀ (µM) de ALK	Ensayo bioquímico de CI ₅₀ (µM) IGF-1R	Ensayo bioquímico de CI ₅₀ (µM) Aur2
11	0,055	0,263	0,338
4	0,207	2,350	0,484
26	0,411	1,103	0,568
18	1,771	6,070	3,234

35 A partir de lo anterior, los nuevos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad desregulada de las proteína cinasas, tales como el cáncer.

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien como agentes únicos o bien, como alternativa, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como en un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales, tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes que se

dirigen a los microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes perjudiciales para el DNA o agentes de intercalado del DNA, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de las cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

- 5 Si se formula como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosis descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo en el intervalo de dosis aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando la formulación de combinación es inapropiada.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo a seres humanos, pueden administrarse por las vías usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso y las condiciones del paciente y de la vía de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar de 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una variedad de formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

- 15 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

- 25 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de sodio de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estos preparados farmacéuticos pueden fabricarse de forma conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulado, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

- 30 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

Por ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

- 35 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

La suspensión o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

- 40 Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como un vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas, estériles, acuosas, isotónicas, o pueden contener propilenglicol como un vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polietilensorbitano o lecitina.

Sección experimental

- 45 Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y reivindicaciones. En relación a los siguientes ejemplos, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos en la presente memoria, u otros métodos, que son bien conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el siguiente significado:

- 50

g (gramo)	mg (miligramos)
ml (mililitros)	mM (milimolar)
μ M (micromolar)	mmol (milimoles)
h (hora)	MHz (Megahertzio)
mm (milímetros)	Hz (Hertzio)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	TLC (cromatografía de capa fina)
t.a (temperatura ambiente)	TEA (trietilamina)
TFA (ácido trifluoroacético)	DMF (<i>N,N</i> -dimetilformamida)
DIPEA (<i>N,N</i> -diisopropil- <i>N</i> -etilamina)	DCM (diclorometano)
THF (tetrahidrofurano)	Hex (hexano)
MeOH (Metanol)	DMSO (dimetilsulfóxido)
TIPS (triisopropilsililo)	s a (singlete ancho)
TBDMS (dimetil- <i>terc</i> -butilsililo)	Ac (acetilo)
BOC (terc-butiloxicarbonilo)	Ac ₂ O anhídrido acético
NaH = hidruro de sodio, 60 % en aceite mineral	ESI = ionización por electronebulización

TBTU tetrafluoroborato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa)

5 Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se dan los siguientes ejemplos.

Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en los procedimientos, esquemas y ejemplos están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry.

- 10 Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, de la mejor calidad y se usaron sin purificación adicional. Se obtuvo disolvente anhidro, tal como DMF, THF, CH₂Cl₂ y tolueno de la Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles al aire o a la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón.

Purificación general y métodos analíticos

- 15 La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60A). El análisis por HPLC se realizó con columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3, μ m) usando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). La fase móvil A era un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente usado fue de 10 a 90 % de B en 8 minutos y mantenimiento de 90 % de B durante 2 minutos. La detección por UV se realizó a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 ml/min. Volumen de inyección 10 μ L. Barrido total en el intervalo de masa de 100 a 800 uma. El voltaje capilar fue de 2,5 KV; la temperatura de la fuente era 120°C; cono a 10 V. Los tiempos de retención (t. r. HPLC) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

- 25 Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa sobre una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μ m) o una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μ m) usando un dispositivo Waters Preparative HPLC 600 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo único Micromass mod. ZMD, con ionización por electropulverización, modo positivo. La fase móvil A era agua-ácido trifluoroacético a 0,01 % y la fase móvil B era acetonitrilo; Gradiente de B de 10 a 90 % en 8 min, parada de B 90 % 2 min. Caudal 20 ml/min. Como alternativa, la fase móvil A fue agua-0,1 % de NH₃, y la fase móvil B fue acetonitrilo.

Gradiente de 10 a 100 % de B en 8 min, mantenimiento a 100 % de B 2 min. Caudal 20 ml/min.

La espectrometría por RMN de ^1H se realizó con un dispositivo Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [^1H (15N-31P) ID_PFG Varian].

Ejemplo 1

5 Etapa a

5-[(3,5-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-2-fluoro-benzonitrilo [(XI), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo]

A una suspensión agitada de limaduras de magnesio (2,6 g, 109 mmol) en tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón (10 ml), se le añadió lentamente una solución de 1-bromo-3,5-difluoro-benceno (21 g, 109 mmol) en tetrahidrofurano seco (90 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90 °C hasta que se consumió todo el magnesio (1 hora). Después de esto, la reacción se enfrió a -10 °C y se añadió una solución de 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (13,5 g, 90,6 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro durante 30 min. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 200 ml de una solución a 20 % de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El material en bruto se trituró con 1:1 de isopropil éter/hexano (100 ml), se filtró y se lavó con la misma mezcla (50 ml) para proporcionar 16 g de producto final. La purificación de la fase orgánica resultante por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de hexano/EtOAc) proporcionó 4,5 g del compuesto del título (cantidad total 20,5 g, rendimiento de 87 %).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 5,82 (d, $J=4,02$ Hz, 1H) 6,41 (d, $J=4,02$ Hz, 1H) 7,05 - 7,12 (m, 1H) 7,12 - 7,18 (m, 2H) 7,46 - 7,50 (m, 1H) 7,80 (td, $J=5,76, 2,62$ Hz, 1H) 7,97 (dd, $J=6,34, 2,19$ Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

5-(fenil-hidroxi-metil)-2-fluoro-benzonitrilo [(XI), R1=R2=R3=H, R=fenilo]

ESI (+) MS: m/z 245 (MNH_4^+).

Etapa b

5-(3,5-Difluoro-benzoil)-2-fluoro-benzonitrilo [(X), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo]

Una mezcla de 5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (2,68 g, 10,2 mmol), monohidrato de *N*-óxido de 4-metilmorfolina (2,02 g, 15 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (35 mg, 0,1 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bisulfito de sodio a 10 % y cloruro de amonio saturado, se secó y se evaporó. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) proporcionó 2,05 g del compuesto del título (rendimiento de 77 %).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,43 - 7,50 (m, 2H) 7,61 - 7,68 (m, 1H) 7,72 (t, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,17 (ddd, $J=8,84, 5,30, 2,32$ Hz, 1H) 8,35 (dd, $J=6,22, 2,20$ Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

5-Benzoil-2-fluoro-benzonitrilo [(X), R1=R2=R3=H, R=fenilo]

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,59 (t, $J=7,81$ Hz, 2H) 7,72 (m, 2H) 7,78 (dd, $J=8,30, 1,46$ Hz, 2H) 8,13 (ddd, $J=8,79, 5,37, 2,20$ Hz, 1H) 8,28 (dd, $J=6,10, 2,20$ Hz, 1H)

Etapa c

(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona [(IX), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo]

Una mezcla de 5-(3,5-difluoro-benzoil)-2-fluoro-benzonitrilo (2,05 g, 7,84 mmol) e hidrato de hidrazina (0,73 ml, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico a 37 % (1,3 ml, 15,7 mmol) durante 30 min y después los volátiles se evaporaron parcialmente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se añadió NH_3 acuoso para alcanzar pH neutro. El sólido resultante se filtró, se lavó cuidadosamente con agua y se secó a vacío a 60 °C. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,75 g, rendimiento de 80 %).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 5,75 (s a, 2H) 7,33 - 7,36 (m, 1H) 7,36 - 7,40 (m, 2H) 7,52 - 7,59 (m, 1H) 7,75 (dd, $J=8,84, 1,65$ Hz, 1H) 8,27 (dd, $J=1,59, 0,73$ Hz, 1H) 11,95 (s a, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(3-etoxi-fenil)-metanona [(IX), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,36 (t, J=7,01 Hz, 3H) 4,11 (c, J=6,95 Hz, 2H) 7,20 - 7,24 (m, 2H) 7,25 - 7,28 (m, 1H) 7,41 (dd, J=8,84, 0,55 Hz, 1H) 7,48 (td, J=7,68, 0,61 Hz, 1H) 7,80 (dd, J=8,78, 1,59 Hz, 1H) 8,34 (d, J=0,85 Hz, 1H) 12,24 (s a, 1H)

5 **(3-Amino-1H-indazol-5-il)-fenil-metanona [(IX), R1=R2=R3=H, R=fenilo]**

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 7,40 (dd, J=8,78, 0,61 Hz, 1H) 7,57 (tt, J=7,68, 1,59 Hz, 2H) 7,66 (tt, J=7,32, 2,07 Hz, 1H) 7,72 (dt, J=6,83, 1,34 Hz, 2H) 7,78 (dd, J=8,78, 1,59 Hz, 1H) 8,31 (m, 1H) 12,15 (s a, 1H)

Etapa d10 **N-[5-(3,5-Difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida [(VIII), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, PG₁=trifluoroacetilo]**

Una suspensión de (3-amino-1H-indazol-5-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona (2,73 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) se trató con anhídrido trifluoroacético (4,2 ml, 30 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se evaporó, se trató con metanol y se evaporó adicionalmente a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato acuoso. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano y se filtró, proporcionando 3,25 g (rendimiento de 88 %) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 7,39 - 7,46 (m, 2H) 7,56 - 7,64 (m, 1H) 7,68 (dd, J=8,84, 0,67 Hz, 1H) 7,86 (dd, J=8,84, 1,65 Hz, 1H) 8,28 - 8,32 (m, 1H) 12,16 (s, 1H) 13,50 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

20 **N-[5-(3-Etoxi-benzoil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida [(VIII), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, PG₁=trifluoroacetilo]**

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,34 (t, J=6,95 Hz, 3H) 4,10 (c, J=6,95 Hz, 2H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 7,28 (d, J=7,56 Hz, 1H) 7,43 - 7,50 (m, 1H) 7,67 (d, J=8,90 Hz, 1H) 7,85 (dd, J=8,84, 1,52 Hz, 1H) 8,26 (s, 1H) 12,14 (s, 1H) 13,46 (s, 1H)

25 **Etapa e****N-[5-(3,5-Difluoro-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida [(VII), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, PG=trifenilmetilo, PG₁=trifluoroacetilo]**

30 Se trató N-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (19,11 g, 51,76 mmol) en diclorometano seco (300 ml) con clorotrifetilmetano (14,72 g, 52,8 mmol) y trietilamina (14,55 ml, 103,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos días, la reacción se lavó con una solución de NH₄Cl, se secó y se evaporó. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) proporcionó 27,32 g del compuesto del título (rendimiento de 86 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 6,57 (d, J=8,90 Hz, 1H) 7,20 (m, 6H) 7,29 - 7,40 (m, 11H) 7,58 (m, 2H) 8,22 (d, J=1,10 Hz, 1H) 12,27 (s, 1H)

35 Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

N-[5-(3-Etoxi-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida [(VII), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, PG=trifenilmetilo, PG₁=trifluoroacetilo]

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,33 (t, J=6,95 Hz, 3H) 4,10 (c, J=6,95 Hz, 2H) 6,56 (d, J=9,02 Hz, 1H) 7,17 - 7,39 (m, 18H) 7,41 - 7,47 (m, 1H) 7,54 (dd, J=9,08, 1,65 Hz, 1H) 8,18 (d, J=0,98 Hz, 1H) 12,25 (s, 1H)

40 **Etapa f****(3-Amino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona [(VI), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, PG=trifenilmetilo]**

45 Se calentó N-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (6,12 g, 10 mmol) a 100 °C en una mezcla 8:2 de isopropanol/tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (12,2 ml) durante 48 horas. Los volátiles se evaporaron parcialmente y la mezcla resultante se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con dietil éter. Después de secar al vacío a 70 °C, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,1 g, rendimiento de 99 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 5,98 (s a, 2H) 6,35 (d, J=8,90 Hz, 1H) 7,20 - 7,37 (m, 17H) 7,48 (dd, J=9,08, 1,77 Hz, 1H) 7,50 - 7,57 (m, 1H) 8,23 (d, J=1,10 Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

(3-Amino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-(3-etoxi-fenil)-metanona [(VI), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, PG=trifenilmetilo]

5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,33 (t, $J=6,95$ Hz, 3H) 4,07 (c, $J=6,95$ Hz, 2H) 5,93 (s, 2H) 6,36 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 7,12 - 7,34 (m, 18H) 7,40 - 7,46 (m, 2H) 8,22 (d, $J=1,10$ Hz, 1H)

Etapa g

N-[5-(3,5-Difluoro-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(V), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo, PG=trifenilmetilo]

10 A una suspensión de hidrocloreto del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (1,5 g, 4,97 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (1,4 ml, 19,9 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1-2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó a sequedad. El cloruro de acilo en bruto resultante se recogió con tolueno y se evaporó de nuevo, después se disolvió en tetrahidrofurano seco (180 ml). Una solución de (3-amino-1-tritil-1H-indazol-5-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metanona (1,83 g, 3,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,22 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La

15 mixture se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a 75 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) proporcionó 2,51 g del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (rendimiento del 92 %).

20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 2,22 (s, 3H) 2,40 - 2,45 (m, 4H) 3,26 - 3,36 (m, 4H) 6,50 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 7,19 - 7,50 (m, 21H) 7,56 (dd, $J=9,15, 1,71$ Hz, 1H) 8,28 - 8,30 (m, 1H) 11,22 (s a, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

N-[5-(3-Etoxi-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida [(V), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo, PG=trifenilmetilo]

25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,34 (t, $J=6,95$ Hz, 3H) 2,24 (m, 3H) 2,45 (m, 4H) 3,27 (m, 4H) 4,08 (c, $J=6,95$ Hz, 2H) 6,51 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 7,20 - 7,46 (m, 22H) 7,53 (dd, $J=9,15, 1,71$ Hz, 1H) 8,30 (m, 1H) 11,22 (s a, 1H)

Etapa h

30 **N-[5-(3,5-Difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida [(II), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo]**

Una mezcla de *N*-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida (2,76 g, 3,62 mmol), ácido trifluoroacético (5,6 ml) y diclorometano (56 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en acetato

35 de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) y la trituración del compuesto así obtenido a partir de éter dietílico proporcionó 1,47 g del compuesto del título (rendimiento de 78 %).

40 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 2,25 (s a, 3H) 2,47 (s a, 4H) 3,29 - 3,38 (m, 4H) 7,26 (dd, $J=8,84, 2,50$ Hz, 1H) 7,37 - 7,43 (m, 2H) 7,45 (d, $J=2,44$ Hz, 1H) 7,51 - 7,59 (m, 1H) 7,63 (dd, $J=8,84, 0,55$ Hz, 1H) 7,66 (s a, 1H) 7,86 (dd, $J=8,84, 1,65$ Hz, 1H) 8,36 (s, 1H) 11,13 (s, 1H) 13,21 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

N-[5-(3-Etoxi-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida [(II), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo]

45 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,34 (t, $J=6,95$ Hz, 3H) 2,26 - 2,34 (m, 3H) 2,46 - 2,59 (m, 4H) 3,28 - 3,35 (m, 4H) 4,10 (c, $J=6,95$ Hz, 2H) 7,18 - 7,21 (m, 1H) 7,24 - 7,26 (m, 1H) 7,27 (dd, $J=9,33, 1,89$ Hz, 1H) 7,29 - 7,32 (m, 1H) 7,45 (t, $J=7,87$ Hz, 1H) 7,46 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 7,62 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 7,66 (d, $J=19,88$ Hz, 1H) 7,84 (dd, $J=8,78, 1,59$ Hz, 1H) 8,39 (s, 1H) 11,13 (s a, 1H) 13,17 (s, 1H)

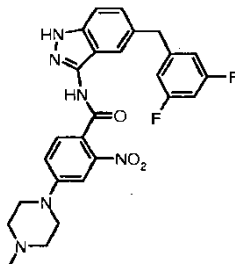
4-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-etoxi-benzoil)-1H-indazol-3-il]-2-nitro-benzamida [(II), R1=R2=R3=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-fenilo]

50 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,33 (t, $J=6,95$ Hz, 3H) 1,60 - 1,78 (m, 2H) 2,22 (s, 6H) 2,29 - 2,37 (m, 2H) 3,01 (s, 3H) 3,48 (t, $J=7,01$ Hz, 2H) 4,09 (c, $J=6,99$ Hz, 2H) 6,98 (dd, $J=8,84, 2,50$ Hz, 1H) 7,16 - 7,21 (m, 2H)

7,22 - 7,25 (m, 1H) 7,27 - 7,32 (m, 1H) 7,45 (t, $J=7,93$ Hz, 1H) 7,58 - 7,66 (m, 2H) 7,83 (dd, $J=8,78$, 1,59 Hz, 1H) 8,36 (s, 1H) 11,04 (s, 1H) 13,14 (s, 1H)

Etapas i

- 5 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo] comp. 6**

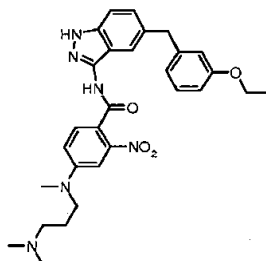


10 Se disolvió *N*-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (3,61 g, 6,93 mmol) en DCM (150 ml) en una atmósfera de argón y se añadió ácido con agitación trifluoroacético (150 ml). Se añadieron gradualmente microgránulos de borohidruro de sodio (2,62 g, 69,3 mmol) durante un periodo de 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió con una mezcla de MeOH/acetona y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, se redisolvió en MeOH y se añadió NaOH 8 N hasta que se alcanzó pH básico. El material en bruto se evaporó y se añadió hielo/agua, el sólido así formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 80 °C, proporcionando 3,22 g del compuesto del título (rendimiento de 92 %).

15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,23 (s, 3H) 2,42 - 2,47 (m, 4H) 3,33 - 3,38 (m, 4H) 4,05 (s, 2H) 6,91 - 6,97 (m, 2H) 6,97 - 7,05 (m, 1H) 7,24 (dd, $J=8,60$, 1,52 Hz, 1H) 7,27 (s a, 1H) 7,41 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,44 (s a, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,66 - 7,73 (m, 1H) 10,81 (s a, 1H) 12,70 (s, 1H)

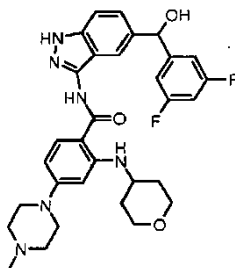
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 4-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-nitro-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-fenilo] comp. 53**



20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,26 - 1,31 (m, 3H) 1,69 (t, $J=6,77$ Hz, 2H) 2,19 (s, 6H) 2,28 (s a, 2H) 3,02 (s, 3H) 3,45 - 3,51 (m, 2H) 3,93 - 4,00 (m, 2H) 3,96 (s, 2H) 6,70 - 6,73 (m, 1H) 6,76 - 6,80 (m, 1H) 6,77 (d, $J=1,59$ Hz, 1H) 6,98 (d, $J=8,90$ Hz, 1H) 7,14 - 7,19 (m, 1H) 7,19 - 7,23 (m, 2H) 7,38 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,67 (d, $J=10,00$ Hz, 1H) 10,72 (s a, 1H) 12,65 (s, 1H)

- 25 ***N*-{5-[(3,5-Difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_B), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 60**

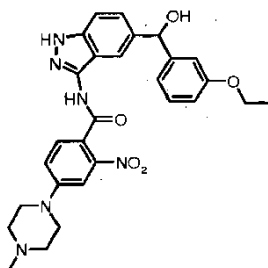


30 Una mezcla de *N*-[5-(3,5-Difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (130 mg, 0,226 mmol) y borohidruro de sodio (15 mg, 0,39 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en

i-propanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se inactivó con metanol y se evaporó a sequedad. El material en bruto se redisolvió en DCM y se lavó con salmuera. Después de la trituración con dietil éter, se recuperaron 59 mg del compuesto del título (rendimiento de 45 %).

5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,26 - 1,41 (m, 2H) 1,89 - 1,99 (m, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,39 - 2,47 (m, 4H) 3,21 - 3,29 (m, 4H) 3,45 - 3,55 (m, 2H) 3,63 - 3,74 (m, 1H) 3,76 - 3,86 (m, 2H) 5,81 (d, *J*=4,15 Hz, 1H) 6,12 (d, *J*=4,15 Hz, 1H) 6,14 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=9,08, 2,26 Hz, 1H) 6,96 - 7,04 (m, 1H) 7,05 - 7,12 (m, 2H) 7,27 - 7,36 (m, 1H) 7,37 - 7,43 (m, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,80 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,31 (d, *J*=7,56 Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

10 ***N*-{5-[(3-Etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida** [(I_B),
R₁=R₂=R₃=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo] comp. 67



15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,29 (t, *J*=6,95 Hz, 3H) 2,24 (s, 3H) 2,42 - 2,47 (m, 4H) 3,36 (m, 4H) 3,97 (c, *J*=6,95 Hz, 2H) 5,70 (d, *J*=3,90 Hz, 1H) 5,85 (d, *J*=3,90 Hz, 1H) 6,72 (ddd, *J*=8,17, 2,56, 0,73 Hz, 1H) 6,90 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 6,93 (dd, *J*=2,20, 1,46 Hz, 1H) 7,17 (t, *J*=7,87 Hz, 1H) 7,26 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J*=8,72, 1,40 Hz, 1H) 7,36 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 7,70 (d, *J*=6,71 Hz, 1H) 7,81 (s a, 1H) 10,80 (s a, 1H) 12,65 (s, 1H),

Ejemplo 2

Etapa i

5-(3,5-Difluoro-bencil)-2-fluoro-benzonitrilo [(XIV), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo]

20 Se agitaron 5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (3,5 g, 13,3 mmol) y yoduro de sodio (20 g, 133 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente clorotrimetilsilano (17 ml, 134 mmol) durante un periodo de 8 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso a 10 % y salmuera. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 5:100) proporcionó 3,1 g del compuesto del título (rendimiento de 88 %).

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,02 (s, 2H) 7,02 - 7,11 (m, 3H) 7,47 (t, *J*=9,08 Hz, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 1H) 7,90 (dd, *J*=6,22, 2,19 Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

5-bencil-2-fluoro-benzonitrilo [(XIV), R₁=R₂=R₃=H, R=fenilo]

30 ESI (+) MS: *m/z* 229 (MNH₄⁺).

Etapa k

5-(3,5-Difluoro-bencil)-2-fluoro-benzonitrilo [(XIV), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo]

35 Se cargaron ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (1,649 g, 10 mmol), fosfato de potasio en polvo (4,254 g, 20 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmol) en un matraz secado al horno en una atmósfera de argón. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces y después se añadieron tolueno (30 ml) y bromuro de 3,5-difluorobencilo (1,295 ml, 10 mmol) por medio de una jeringa a través de un tapón reticulado, con buena agitación. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una hora y media y se mantuvo a esa temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de color negro se recogió con dietiléter (200 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 20 ml), salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar 3,21 g de un aceite de color amarillo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo 95:5 para producir 1,89 g (rendimiento de 76,4 %) de un sólido blanquecino.

40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,02 (s, 2H) 7,02 - 7,11 (m, 3H) 7,47 (t, *J*=9,08 Hz, 1H) 7,68 - 7,74 (m, 1H) 7,90 (dd, *J*=6,22, 2,19 Hz, 1H)

Seguendo un procedimiento análogo se prepararon los compuestos que se listan a continuación:

5-(2,5-Difluoro-bencil)-2-fluoro-benzonitrilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,01 (s, 2H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,46 (t, *J*=9,08 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (dd, *J*=6,22, 2,19 Hz, 1H)

5 **2-Fluoro-5-(5-fluoro-2-metil-bencil)-benzonitrilo**

RMN ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,18 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,48 (t, *J*=9,08 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,75 (dd, *J*=6,22, 2,19 Hz, 1H)

2-Fluoro-5-(3-fluoro-bencil)-benzonitrilo

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,98 (s, 2H), 6,95-7,15 (m, 3H), 7,27-7,38 (m, 1H), 7,38-7,48 (t, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,81-7,87 (dd, *J*=6,22, 2,19 Hz, 1H).

2-Fluoro-5-piridin-3-ilmetil-benzonitrilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,03 (s, 2H) 7,33 (ddd, *J*=7,83, 4,79, 0,79 Hz, 1H) 7,47 (t, *J*=9,02 Hz, 1H) 7,65 - 7,68 (m, 1H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,89 (dd, *J*=6,28, 2,01 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J*=4,76, 1,59 Hz, 1H) 8,54 (d, *J*=1,71 Hz, 1H)

15 **Etapa I**

5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina [(III_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo]

20 Una mezcla de 5-(3,5-difluoro-bencil)-2-fluoro-benzonitrilo (20 g, 80,9 mmol) e hidrato de hidrazina (19,6 ml, 404 mmol) en *n*-butanol (200 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua / acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó y se evaporó. El material en bruto se trituró con dietil éter y se filtró para proporcionar 13 g de producto final. La purificación de la fase orgánica resultante por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOH 95:5) proporcionó 6,3 g más del compuesto del título (cantidad total 19,2 g, rendimiento de 92 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,01 (s, 2H) 5,23 (s, 2H) 6,89 - 6,98 (m, 2H) 7,03 (tt, *J*=9,43, 2,33 Hz, 1H) 7,11 - 7,15 (m, 1H) 7,16 - 7,20 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 11,30 (s, 1H)

25 Seguendo un procedimiento análogo se prepararon los compuestos que se listan a continuación:

5-(2,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,99 (s, 2H), 5,28 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 11,30 (sa, 1H).

5-(5-Fluoro-2-metil-bencil)-1H-indazol-3-ilamina

30 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,21 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,22 (sa, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 11,27 (sa, 1H).

5-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,00 (s, 2H), 5,22 (sa, 2H), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 11,27 (s, 1H).

5-Piridin-3-ilmetil-1H-indazol-3-ilamina

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,01 (s, 2H) 5,23 (s a, 2H) 7,08 - 7,15 (m, 1H) 7,15 - 7,19 (m, 1H) 7,25 - 7,34 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,60 (dt, *J*=7,86, 1,92 Hz, 1H) 8,40 (dd, *J*=4,69, 1,65 Hz, 1H) 8,51 (d, *J*=1,83 Hz, 1H) 11,28 (s, 1H)

5-bencil-1H-indazol-3-ilamina

40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,97 (s, 2H) 5,21 (s, 2H) 7,07 - 7,11 (m, 1H) 7,13 - 7,16 (m, 1H) 7,16 - 7,20 (m, 1H) 7,20 - 7,24 (m, 2H) 7,25 - 7,31 (m, 2H) 7,52 (s, 1H) 11,25 (s, 1H).

Etapa n

5-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-benzonitrilo [(XIXD₁), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, R'=metilo]

45 Se disolvió 5-(3,5-difluoro-bencil)-2-fluoro-benzonitrilo (450 mg, 1,82 mmol) en THF seco (14 ml) es una atmósfera de nitrógeno a -20 °C y se añadió con agitación yoduro de metilo (0,17 ml, 2,73 mmol). Se añadió gradualmente bis-(trimetilsilil)-litoamida, 1,0 M en THF (0,684 ml, 3,64 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se interrumpió

añadiendo una solución de 10 % de KHSO_4 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 10 % de KHSO_4 acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 98/2 de hexano/acetato de etilo como eluyente. El producto del título se aisló en forma de un aceite (400 mg, rendimiento de 84 %).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,59 (d, $J=7,32$ Hz, 3H) 4,31 (c, $J=7,19$ Hz, 1H) 7,08 (m, 3H) 7,46 (t, $J=9,15$ Hz, 1H) 7,73 (m, 1H) 7,95 (dd, $J=6,22, 2,44$ Hz, 1H)

Etapa I'''

5-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-ilamina [(IIID₁), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, R'=metilo]

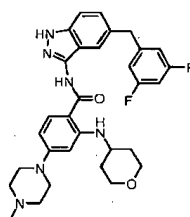
- 10 Se disolvió 5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-benzonitrilo (324 mg, 1,24 mmol) en *n*-butanol (3 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (0,301 ml, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 22 horas y después se inactivó añadiendo agua / acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente de DCM/EtOH de 99/1 a 98/2. El producto del título se aisló en forma de un aceite (96 mg, rendimiento de 39 %).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,61 (d, $J=7,19$ Hz, 3H) 4,25 (c, $J=7,32$ Hz, 1H) 5,26 (s a, 5,26, 2H) 6,99 (m, 3H) 7,12 (dd, $J=8,66, 1,59$ Hz, 1H) 7,16 (dd, $J=8,54, 0,73$ Hz, 1H) 7,62 (s a, 1H) 11,29 (s, 1H)

Etapa i'

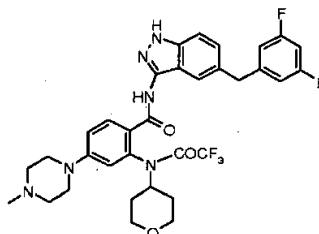
N-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(IA), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 11

20



- 25 A una suspensión de trifluoroacetato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (10 g, 22,1 mmol) en diclorometano seco (300 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (3,58 ml, 42,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1-2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se evaporó a sequedad. El cloruro de acilo en bruto resultante se recogió con tolueno y se evaporó de nuevo, después se disolvió en tetrahidrofurano seco (130 ml) a -20 °C. Una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina (5 g, 19,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (12,8 ml, 73,3 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. La mixture se agitó a -20 °C durante 4 horas y después se inactivó añadiendo agua / acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad.
- 30

El material en bruto pudo purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 100:10 de diclorometano/etanol como eluyente, proporcionando el intermedio *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.



35

- 40 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,25 - 1,41 (m, 1H) 1,48 - 1,61 (m, 1H) 1,66 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 1,92 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 2,25 (s, 3H) 2,43 - 2,49 (m, 4H) 3,23 - 3,41 (m, 6H) 3,77 (dd, $J=10,91, 4,21$ Hz, 1H) 3,87 (dd, $J=11,65, 3,96$ Hz, 1H) 4,02 (s, 2H) 4,37 - 4,49 (m, 1H) 6,89 (d, $J=2,44$ Hz, 1H) 6,90 - 6,98 (m, 2H) 7,02 (tt, $J=9,42, 2,29$ Hz, 1H) 7,09 (dd, $J=8,78, 2,44$ Hz, 1H) 7,27 (dd, $J=8,72, 1,40$ Hz, 1H) 7,41 - 7,43 (m, 2H) 7,83 (d, $J=8,78$ Hz, 1H) 10,52 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

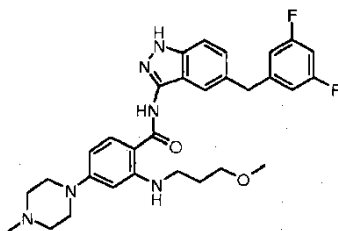
Como alternativa, puede disolverse una mezcla de reacción en bruto no purificada previamente en metanol (375 ml)

en presencia de trietilamina (60 ml) y agitarse a 65 °C durante 2 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con agua / acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOH/NH₃ 5N en MeOH = 1000/50/5) y la cristalización del compuesto así obtenido en EtOAc / hexano proporcionó 8,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de 78 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,26 - 1,43 (m, 2H) 1,86 - 2,02 (m, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,42 - 2,46 (m, 4H) 3,23 - 3,29 (m, 4H) 3,45 - 3,54 (m, 2H) 3,62 - 3,75 (m, 1H) 3,82 (dt, *J*=11,61, 3,83 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,14 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=8,90, 2,19 Hz, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 3H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,80 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,29 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,08 (s, 1H) 12,63 (s, 1H).

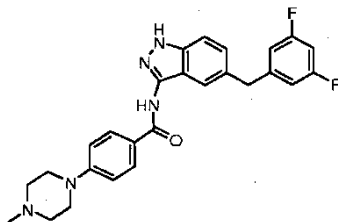
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoxi-propilamino)-fenilo] comp. 36**



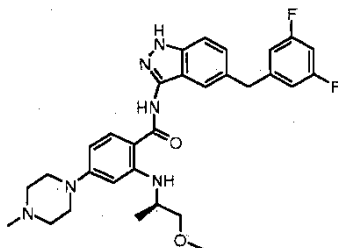
RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,80 (quint., *J*=6,49 Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,42 - 2,47 (m, 4H) 3,16 - 3,21 (m, 2H) 3,23 (s, 3H) 3,26 - 3,32 (m, 4H) 3,41 (t, *J*=6,16 Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,07 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=9,02, 2,19 Hz, 1H) 6,95 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,04 (m, 1H) 7,24 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,80 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,19 (t, *J*=5,12 Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo] comp. 4**



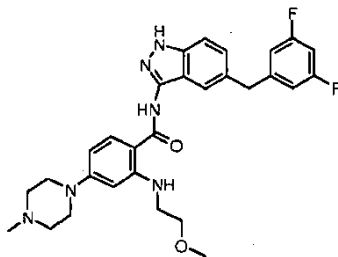
RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H) 2,44 - 2,49 (m, 4H) 3,28 - 3,32 (m, 4H) 4,05 (s, 2H) 6,90 - 7,00 (m, 3H) 7,02 (d, *J*=9,15 Hz, 2H) 7,24 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=0,49 Hz, 1H) 7,59 (s, 1H) 7,97 (d, *J*=9,02 Hz, 2H) 10,39 (s, 1H) 12,67 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((*R*)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-((*R*)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-fenilo] comp. 32**



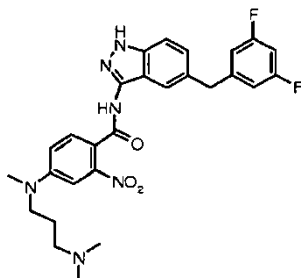
RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,14 (d, *J*=6,34 Hz, 3H) 2,23 (s, 3H) 2,41 - 2,47 (m, 4H) 3,24 - 3,31 (m, 4H) 3,27 (s, 3H) 3,32 - 3,40 (m, 2H) 3,74 - 3,83 (m, 1H) 4,05 (s, 2H) 6,13 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=9,02, 2,20 Hz, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,78 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,20 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida** [(IA),
R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-etilamino)-fenilo] comp. 26



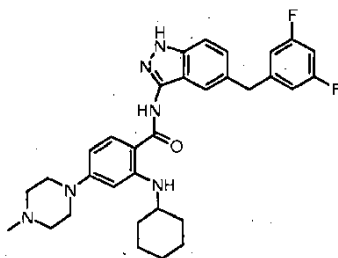
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 2,25 (s, 3H) 2,44 - 2,49 (m, 4H) 3,26 (s, 3H) 3,27 - 3,31 (m, 6H) 3,54 (t, $J=5,37$ Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,09 (d, $J=1,95$ Hz, 1H) 6,25 (dd, $J=8,96, 2,01$ Hz, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,24 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,79 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 8,23 (t, $J=5,12$ Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzamida** [(IA),
R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-fenilo] comp. 59



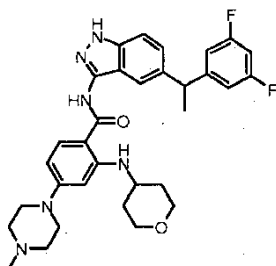
10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,68 (m, 2H) 2,15 (m, 6H) 2,25 (t, $J=6,58$ Hz, 2H) 3,02 (s, 3H) 3,48 (t, $J=7,07$ Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,93 - 7,05 (m, 4H) 7,19 (d, $J=2,44$ Hz, 1H) 7,26 (dd, $J=8,54, 1,46$ Hz, 1H) 7,42 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,68 (s, 1H) 10,73 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

15 **2-Ciclohexilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida** [(IA),
R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-ciclohexilamino-fenilo] comp. 18



RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 12,61 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 8,26 (d, 1H) 7,77 (d, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,40 (d, 1H) 7,25 (dd, 1H) 6,90-7,00 (m, 3H) 6,21 (dd, 1H) 6,08 (d, 1H) 4,03 (s, 2H) 3,45 (m, 1H) 3,25 (m, 4H) 2,45 (sa, 4H) 2,24 (s, 3H) 1,88-1,23 (m, 10H)

20 ***N*-{5-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida** [(ID), R1=R2=R3=R''=H, R=3,5-difluorofenilo, R'=metil, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 75

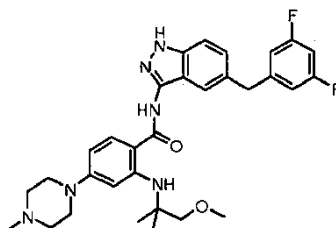


RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,29 - 1,43 (m, 2H) 1,60 (d, $J=7,19$ Hz, 3H) 1,89 - 1,99 (m, 2H) 2,29 (s a, 3H) 2,45 - 2,57 (m, 4H) 3,22 - 3,38 (m, 4H) 3,45 - 3,55 (m, 2H) 3,64 - 3,76 (m, 1H) 3,78 - 3,85 (m, 2H) 4,31 (c, $J=7,40$ Hz, 1H) 6,15 (d, $J=1,95$ Hz, 1H) 6,25 (dd, $J=8,90, 2,19$ Hz, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,78, 1,59$ Hz, 1H) 7,40 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,81 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 8,32 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

- 5 Se obtuvieron enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa usando Daicel Chiralpak AD 250 x 20 mm, 10 μm , como sistema de columna y 40:60 de hexano/2-propanol como eluyente.

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-fenilo] comp. 34**

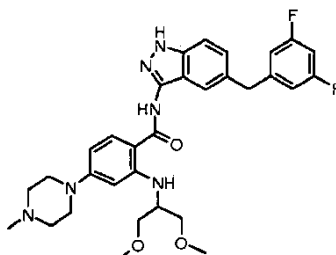
10



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,31 (s, 6H) 2,27 (s a, 3H) 2,50 (m, 4H) 3,26 (m, 7H) 3,35 (s, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,27 (dd, $J=9,02, 2,32$ Hz, 1H) 6,31 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 6,93 - 7,05 (m, 3H) 7,25 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,51 - 7,53 (m, 1H) 7,76 (d, $J=8,90$ Hz, 1H) 8,26 (s, 1H) 10,14 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

15

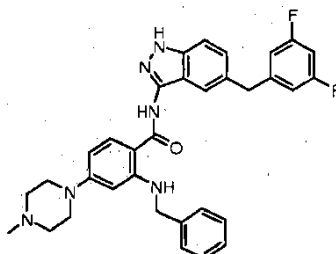
***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-fenilo] comp. 16**



20

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 2,42 (s a, 3H) 2,70 (s a, 4H) 3,26 (s, 6H) 3,30 (m, 4H) 3,41 (d, $J=5,00$ Hz, 4H) 3,85 (m, $J=8,17, 5,00, 5,00, 5,00, 5,00$ Hz, 1H) 4,04 (s, 2H) 6,20 (d, $J=1,95$ Hz, 1H) 6,26 (dd, $J=8,96, 2,01$ Hz, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 3H) 7,24 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,48 (s a, 1H) 7,79 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,32 (d, $J=8,29$ Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

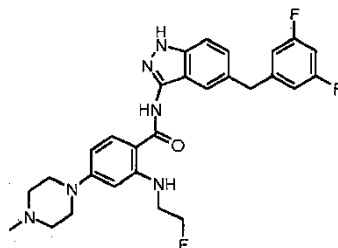
2-Bencilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-bencilamino-fenilo] comp. 24



25

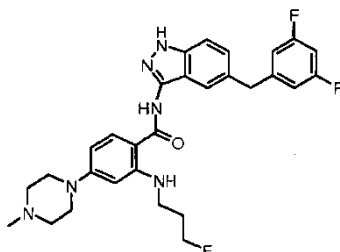
RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 2,22 (s, 3H) 2,41 (s a, 4H) 3,19 - 3,24 (m, 4H) 4,04 (s, 2H) 4,39 (d, $J=5,49$ Hz, 2H) 6,09 (d, $J=2,19$ Hz, 1H) 6,26 (dd, $J=9,02, 2,32$ Hz, 1H) 6,92 - 6,98 (m, 2H) 6,98 - 7,04 (m, 1H) 7,21 - 7,27 (m, 2H) 7,30 - 7,36 (m, 2H) 7,36 - 7,39 (m, 2H) 7,40 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,81 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,60 (t, $J=5,55$ Hz, 1H) 10,11 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-fluoro-etilamino)-fenilo] comp. 38**



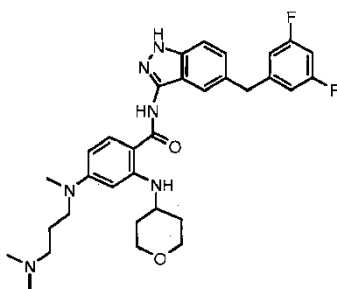
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H) 2,43 - 2,48 (m, 4H) 3,26 - 3,31 (m, 4H) 3,49 (c d, J=27,68, 5,12 Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 4,60 (dt, J=47,68, 4,76 Hz, 2H) 6,12 (d, J=2,23 Hz, 1H) 6,28 (dd, J=8,99, 2,23 Hz, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,04 (m, 1H) 7,24 (dd, J=8,57, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,57 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,81 (d, J=8,99 Hz, 1H) 8,37 (t, J=5,43 Hz, 1H) 10,11 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-fluoro-propilamino)-fenilo] comp. 40**



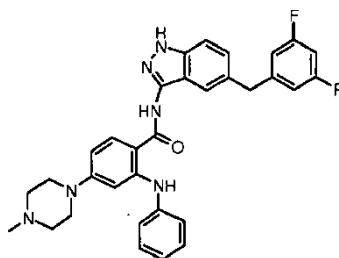
10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,86 - 2,04 (m, 2H) 2,26 (s a, 3H) 2,48 (s a, 4H) 3,21 - 3,37 (m, 6H) 4,04 (s, 2H) 4,44 - 4,66 (dt, J=47,43, 5,73 Hz, 2H) 6,09 (d, J=1,95 Hz, 1H) 6,26 (dd, J=9,02, 2,20 Hz, 1H) 6,94 - 7,05 (m, 3H) 7,25 (dd, J=8,60, 1,40 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,66 Hz, 1H) 7,50 (d, J=1,71 Hz, 1H) 7,81 (d, J=9,02 Hz, 1H) 8,22 (t, J=5,24 Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

15 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 55**



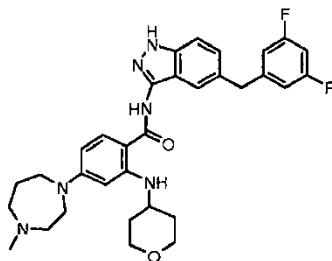
20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,32 - 1,44 (m, 2H) 1,67 (quint., J=6,98 Hz, 2H) 1,93 - 1,98 (m, 2H) 2,17 (s, 6H) 2,26 (t, J=6,65 Hz, 2H) 2,96 (s, 3H) 3,36 - 3,43 (m, 2H) 3,44 - 3,53 (m, 2H) 3,58 - 3,69 (m, 1H) 3,79 - 3,87 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 5,87 (d, J=2,19 Hz, 1H) 6,04 (dd, J=9,02, 2,32 Hz, 1H) 6,96 - 7,05 (m, 3H) 7,25 (dd, J=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,54 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,77 (d, J=9,15 Hz, 1H) 8,35 (d, J=7,32 Hz, 1H) 9,96 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-fenilo] comp. 42**



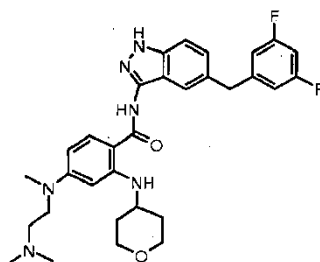
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H) 2,46 (s a, 4H) 3,22 (s a, 4H) 4,05 (s, 2H) 6,53 (dd, $J=9,02$, 2,19 Hz, 1H) 6,74 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 6,95 - 7,02 (m, 4H) 7,19 (d, $J=7,56$ Hz, 2H) 7,25 (dd, $J=8,66$, 1,46 Hz, 1H) 7,29 - 7,35 (m, 2H) 7,40 - 7,44 (m, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,91 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 10,03 (s, 1H) 10,39 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 89**



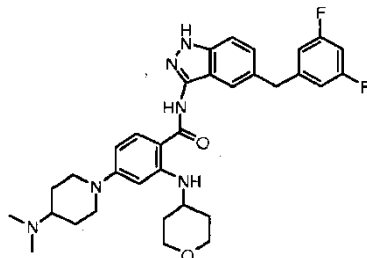
10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,31 - 1,42 (m, 2H) 1,83 - 1,98 (m, 4H) 2,28 (s, 3H) 2,44 - 2,49 (m, 2H) 2,63 (d, $J=4,51$ Hz, 2H) 3,44 - 3,59 (m, 6H) 3,65 (d, $J=11,46$ Hz, 1H) 3,78 - 3,85 (m, 2H) 4,04 (s, 2H) 5,87 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 6,05 (dd, $J=9,08$, 2,26 Hz, 1H) 6,96 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, $J=8,59$, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,77 (d, $J=9,14$ Hz, 1H) 8,36 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 9,96 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

15 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 90**



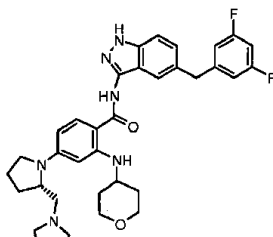
20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,32 - 1,43 (m, 2H) 1,96 (d, 1H) 2,19 - 2,22 (m, 6H) 2,40 (t, $J=7,19$ Hz, 2H) 2,98 (s, 3H) 3,41 - 3,51 (m, 4H) 3,56 - 3,65 (m, 1H) 3,80 3,87 (m, 2H) 4,04 (s, 2H) 5,87 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 6,02 (dd, $J=9,08$, 2,38 Hz, 1H) 6,96 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, $J=8,59$, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,78 (d, $J=9,14$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J=7,31$ Hz, 1H) 9,97 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 91**



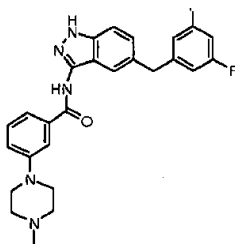
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,43 (m, 4H) 1,82 (d, *J*=12,32 Hz, 2H) 1,93 (c d, *J*=12,74, 2,77 Hz, 2H) 2,20 (s, 6H) 2,29 (m, 1H) 2,78 (td, *J*=12,38, 2,19 Hz, 2H) 3,49 (ddd, *J*=11,86, 9,91, 2,26 Hz, 2H) 3,62 - 3,72 (m, 1H) 3,81 (dt, *J*=11,74, 4,07 Hz, 2H) 3,87 (d, *J*=12,56 Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,12 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 6,23 (dd, *J*=8,96, 2,26 Hz, 1H) 6,99 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,40 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,48 (s a, 1H) 7,78 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,28 (d, *J*=7,56 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

10 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 92**



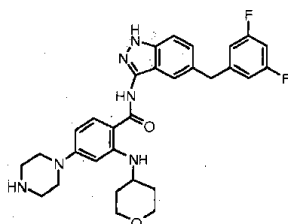
15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,36 (m, 2H) 1,72 (m, 4H) 1,99 (m, 6H) 2,43 (m, 3H) 2,63 (m, 2H) 3,16 (m, 2H) 3,39 - 3,47 (m, 3H) 3,58 (s a, 1H) 3,82 - 3,90 (m, 2H) 3,90 (s a, 1H) 4,04 (s, 2H) 5,82 (d, *J*=1,59 Hz, 1H) 5,90 (dd, *J*=8,90, 2,07 Hz, 1H) 6,98 (m, 3H) 7,24 (dd, *J*=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,40 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 7,48 (s a, 1H) 7,77 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,36 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 9,95 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo] comp. 93**



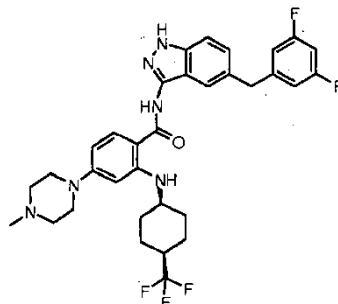
20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,26 (s, 3 H) 2,47 - 2,54 (m, 4 H) 3,22 - 3,27 (m, 4 H) 4,06 (s, 2 H) 6,92 - 6,99 (m, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1 H) 7,36 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H) 7,47 (d, *J*=7,80 Hz, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 2 H) 10,65 (s, 1 H) 12,73 (s, 1 H)

25 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)fenilo] comp. 98**



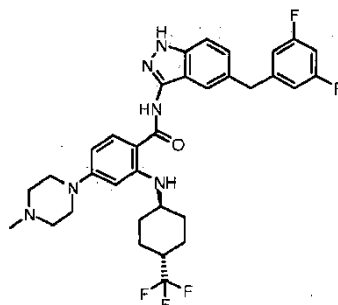
RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,30 - 1,41 (m, 2H) 1,88 - 2,01 (m, 2H) 2,81 - 2,88 (m, 4H) 3,17 - 3,22 (m, 4H) 3,45 - 3,54 (m, 2H) 3,62 - 3,73 (m, 1H) 3,78 - 3,85 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,12 (d, $J=2,19$ Hz, 1H) 6,23 (dd, $J=8,96, 2,26$ Hz, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 3H) 7,26 (dd, $J=8,65, 1,58$ Hz, 1H) 7,39 - 7,43 (m, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,80 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,29 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

- 5 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida [(I_A), R¹=R²=R³=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[[*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]fenilo] comp. 99**



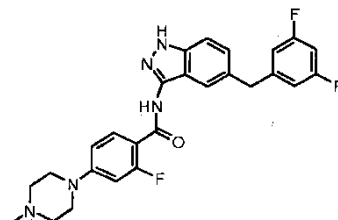
- 10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,39 - 1,53 (m, 2H) 1,58 - 1,73 (m, 4H) 1,84 - 1,91 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,28 - 2,40 (m, 1H) 2,47 (s a, 4H) 3,25 - 3,33 (m, 4H) 3,82 - 3,90 (m, 1H) 4,01 (s, 2H) 6,10 (d, $J=1,95$ Hz, 1H) 6,24 (dd, $J=9,15, 2,19$ Hz, 1H) 6,90 - 6,96 (m, 2H) 6,96 - 7,03 (m, 1H) 7,24 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,42 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,83 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,69 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 10,10 (s, 1H) 12,65 (s, 1H)

- 15 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida [(I_A), R¹=R²=R³=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]fenilo] comp. 100**



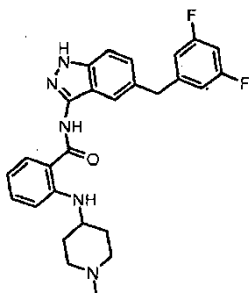
- 20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,10 - 1,23 (m, 2H) 1,44 - 1,57 (m, 2H) 1,86 - 1,94 (m, 2H) 2,06 - 2,15 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,29 - 2,34 (m, 1H) 2,46 (s a, 4H) 3,24 - 3,31 (m, 4H) 3,39 - 3,51 (m, 1H) 4,05 (s, 2H) 6,15 (d, $J=2,07$ Hz, 1H) 6,23 (dd, $J=8,90, 2,07$ Hz, 1H) 6,95 - 7,00 (m, 2H) 7,00 - 7,06 (m, 1H) 7,25 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,78 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,14 (d, $J=8,05$ Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R¹=R²=R³=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fluoro-fenilo] comp.101**



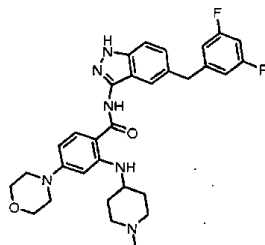
- 25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 2,26 (s, 3H) 2,45 - 2,50 (m, 4H) 3,29 - 3,36 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 6,78 - 6,89 (m, 2H) 6,94 - 6,98 (m, 2H) 6,98 - 7,06 (m, 1H) 7,25 (dd, $J=8,54, 1,59$ Hz, 1H) 7,42 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,68 (t, $J=8,90$ Hz, 1H) 10,08 (d, $J=3,41$ Hz, 1H) 12,68 (s, 1H)

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-fenilo] comp. 110



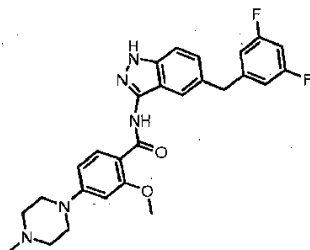
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,35 - 1,49 (m, H) 1,94 (d, H) 2,20 (s a, 5H) 2,60 - 2,73 (m, 2H) 3,38 - 3,47 (m, 1H) 4,05 (s, 2H) 6,58 - 6,64 (m, 1H) 6,80 (d, J=8,29 Hz, 1H) 6,95 - 7,00 (m, 2H) 7,00 - 7,05 (m, 1H) 7,27 (dd, J=8,65, 1,58 Hz, 1H) 7,32 - 7,37 (m, 1H) 7,44 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,85 - 7,88 (m, 1H) 7,89 (dd, J=8,05, 1,34 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H) 12,72 (s, 1H)

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(morfolin-4-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(morfolin-4-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-fenilo] comp. 111



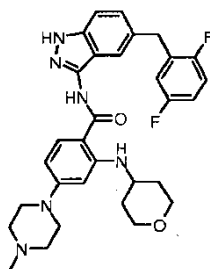
10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,38 - 1,50 (m, 2H) 1,91 - 2,01 (m, 2H) 2,27 (m, 5H) 2,72 (m, 2H) 3,20 - 3,26 (m, 4H) 3,50 (s a, 1H) 3,72 - 3,78 (m, 4H) 4,05 (s, 2H) 6,11 (d, J=2,19 Hz, 1H) 6,25 (dd, J=9,08, 2,13 Hz, 1H) 6,92 - 7,08 (m, 3H) 7,26 (dd, J=8,59, 1,52 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8,53 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,82 (d, J=9,02 Hz, 1H) 8,28 (d, J=7,31 Hz, 1H) 10,10 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

15 **N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxi-amino}fenilo] comp. 112**



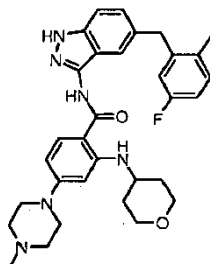
20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,25 (s, 3H) 2,47 (s a, 4H) 3,33 - 3,38 (m, 4H) 4,02 (s, 3H) 4,06 (s, 2H) 6,63 (d, J=1,95 Hz, 1H) 6,67 (dd, J=8,96, 2,13 Hz, 1H) 6,96 (dd, J=8,72, 2,13 Hz, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,24 (dd, J=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,66 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,88 (d, J=8,78 Hz, 1H) 9,99 (s, 1H) 12,65 (s, 1H)

N-[5-(2,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=2,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 10



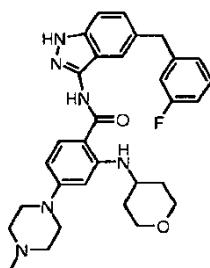
RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,29 - 1,42 (m, 2H) 1,90 - 1,98 (m, 2H) 2,27 (s a, 3H) 2,49 (s a, 4H) 3,24 - 3,32 (m, 4H) 3,45 - 3,56 (m, 2H) 3,64 - 3,74 (m, 1H) 3,82 (ddd, $J=11,80, 3,96, 3,75$ Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,14 (d, $J=1,83$ Hz, 1H) 6,24 (dd, $J=8,90, 1,95$ Hz, 1H) 7,04 - 7,12 (m, 1H) 7,15 - 7,23 (m, 2H) 7,24 - 7,27 (m, 1H) 7,41 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,80 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,30 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 10,08 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

- 5 ***N*-[5-(2-metil-5-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=2-metil-5-fluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 135**



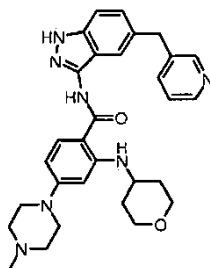
- 10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,29 - 1,41 (m, 2H) 1,94 (dd, $J=13,35, 2,86$ Hz, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,25 (s, 3H) 2,46 (s a, 4H) 3,24 - 3,30 (m, 4H) 3,46 - 3,54 (m, 2H) 3,63 - 3,73 (m, 1H) 3,78 - 3,86 (m, 2H) 4,03 (s, 2H) 6,13 (d, $J=1,95$ Hz, 1H) 6,23 (dd, $J=9,02, 2,07$ Hz, 1H) 6,89 - 6,98 (m, 2H) 7,14 - 7,21 (m, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,41 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,79 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,31 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

***N*-[5-(2-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=2-fluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 9**



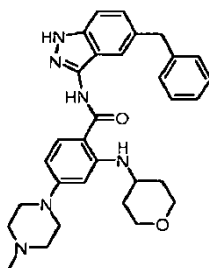
- 15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,29 - 1,42 (m, 2H) 1,89 - 1,98 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,45 (s a, 4H) 3,24 - 3,30 (m, 4H) 3,47 - 3,55 (m, 2H) 3,64 - 3,74 (m, 1H) 3,77 - 3,87 (m, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,14 (d, $J=2,19$ Hz, 1H) 6,24 (dd, $J=8,96, 2,26$ Hz, 1H) 6,95 - 7,02 (m, 1H) 7,04 - 7,09 (m, 1H) 7,10 (d, $J=7,56$ Hz, 1H) 7,24 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,31 (td, $J=7,80, 6,34$ Hz, 1H) 7,40 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,79 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,28 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

- 20 **4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=piridin-3-il, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 136**



- 25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,30 - 1,42 (m, 2H) 1,95 (d, 2H) 2,26 (s, 3H) 2,47 (s a, 4H) 3,25 - 3,30 (m, 4H) 3,47 - 3,54 (m, 2H) 3,64 - 3,74 (m, 1H) 3,79 - 3,86 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,14 (d, $J=2,07$ Hz, 1H) 6,24 (dd, $J=8,90, 2,19$ Hz, 1H) 7,24 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,29 (ddd, $J=7,80, 4,76, 0,73$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,90$ Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,63 (dt, $J=7,87, 1,92$ Hz, 1H) 7,79 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 8,27 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 8,39 (dd, $J=4,76, 1,59$ Hz, 1H) 8,52 (d, $J=1,71$ Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

***N*-[5-bencil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida** [(I_A),
R₁=R₂=R₃=H, R=fenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 137



5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,31 - 1,42 (m, 2H) 1,90 - 1,99 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,42 - 2,47 (m, 4H) 3,24 - 3,31 (m, 4H) 3,46 - 3,55 (m, 2H) 3,64 - 3,76 (m, 1H) 3,78 - 3,87 (m, 2H) 4,01 (s, 2H) 6,14 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=8,96, 2,26 Hz, 1H) 7,17 - 7,27 (m, 6H) 7,38 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 7,44 (s, 1H) 7,79 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,28 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,59 (s, 1H).

Ejemplo 3

Etapa r

10 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida** [(XXIV_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, PG₁=trifluoroacetilo]

15 A una suspensión de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina (0,5 g, 1,93 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), en agitación vigorosa y enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético y la suspensión densa se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución a 3 % de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un sólido en bruto de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

ESI (+) MS *m/z* 356 (100, MH⁺); HRMS (ESI) calc. para C₁₆H₁₀F₅N₃O + H⁺ 356,0817, encontrado 356,0820

Etapa s

20 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida** [(XXV_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, PG=trifenilmetilo, PG₁=trifluoroacetilo]

25 Se suspendió *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida en bruto en diclorometano (25 ml) y se trató con cloruro de tritilo (0,72 g, 2,58 mmol) con agitación. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno puro (0,42 ml, 2,78 mmol), produciendo una solubilización intermedia. Después de agitar a 0 °C durante 3 horas la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de hielo que contenía HCl 1 N (5 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó y se concentró para dar un material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (450 mg, rendimiento 40 % en dos etapas)

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,98 (s, 2H) 6,34 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 6,93 - 7,07 (m, 4H) 7,16 - 7,20 (m, 6H) 7,25 - 7,39 (m, 9H) 7,52 (s, 1H) 11,99 (s, 1H)

Etapa t

30 **5-(3,5-Difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina** [(XXVI_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, PG=trifenilmetilo]

35 Se disolvió *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (450 mg, 0,75 mmol) en metanol (6 ml) y trietilamina (1,5 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 3 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM). El compuesto del título se aisló en forma de una espuma de color blanco (300 mg, rendimiento 80 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,91 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 6,24 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 3 H) 6,97 - 7,07 (m, 1H) 7,17 - 7,23 (m, 3 H) 7,27 (t, *J*=7,50 Hz, 6 H) 7,34 (d, *J*=1,59 Hz, 6 H) 7,48 (s, 1H)

Etapa u

40 ***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida** [(XXII_A),
R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo, PG=trifenilmetilo]

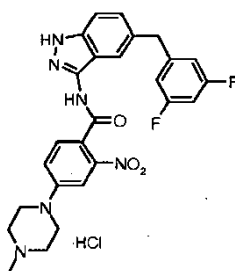
Se suspendió ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (150 mg, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), se añadió una gota de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2 mmol). Después de agitar a temperatura

ambiente durante 2 horas, la mezcla se secó cuidadosamente a presión reducida para dar el cloruro de acilo en forma de un polvo de color blanco. Se disolvieron 120 mg del cloruro de acilo (0,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se añadió 5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina (200 mg, 0,4 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C con agitación. Después de la adición de diisopropilamina (0,2 ml, 1,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, mientras se elevaba la temperatura gradualmente de 0 °C a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los volátiles, el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: 10:1 de DCM/MeOH). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo brillante (200 mg, rendimiento 67 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H) 2,45 (s a, 4H) 3,31 - 3,39 (m, 4H) 3,96 (s, 2H) 6,29 (s a, 1H) 6,98 (m, 4H) 7,29 (m, 17H) 7,58 (s, 1H) 7,70 (s a, 1H) 10,96 (s a, 1H)

Etapa i"

Hidrocloruro de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilo] comp. 6

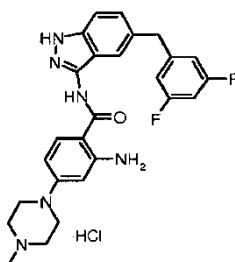


A una solución de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida (28,5 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración, el residuo se suspendió en dietil 1:1 de éter/MeOH, se agitó durante 20 min, se filtró, se lavó con la misma mezcla de disolventes y se secó. El producto deseado se obtuvo en forma de un derivado de hidrocloruro (19 mg, 87 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,85 (d, *J*=4,02 Hz, 3 H) 3,08 - 3,31 (m, 4 H) 3,53 (d, *J*=11,71 Hz, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,13 (d, *J*=13,17 Hz, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,99 - 7,08 (m, 1H) 7,26 (dd, *J*=8,54, 1,34 Hz, 1H) 7,37 (d, *J*=6,95 Hz, 1H) 7,43 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,58 (s a, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,78 (d, *J*=7,44 Hz, 1H) 10,39 (s a, 1 H) 10,91 (s a, 1H) 12,74 (s a, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

Hidrocloruro de 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenilo] comp. 8



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,84 (d, *J*=4,39 Hz, 3H) 3,05 - 3,20 (m, 4H) 3,44 - 3,53 (m, 2H) 3,85 - 3,94 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,30 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 6,36 (dd, *J*=8,96, 2,13 Hz, 1H) 6,93 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,24 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,41 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,81 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 10,11 (s a, 1H) 10,37 (s a, 1H) 12,66 (s a, 1H)

Ejemplo 4

Conversión 1

2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(XXII_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenilo, PG=trifenilmetilo]

Una mezcla de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida (170 mg, 0,236 mmol), Pd a 10 %-C (10 mg) y formiato de amonio (25 mg, 0,4 mmol) en metanol (5 ml) se agitó durante 18

horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y la solución se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 , se secó y se concentró para producir el compuesto del título (145 mg, 87 %).

5 ESI (+) MS m/z 243 (100, tritilo⁺), 719 (16, MH^+); HRMS (ESI) calc. para $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ 719,3304, encontrado 719,3309

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Amino-*N*-[5-(3-etoxi-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(II), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}=\text{3-etoxifenilo}$, $\text{Ar}=\text{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenilo}$]

10 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,33 (t, $J=6,95$ Hz, 3H) 2,22 (s, 3H) 2,40 - 2,45 (m, 4H) 3,16 - 3,22 (m, 4H) 4,09 (c, $J=6,95$ Hz, 2H) 6,17 (d, $J=2,44$ Hz, 1H) 6,23 (dd, $J=9,02$, 2,44 Hz, 1H) 6,53 (s, 2H) 7,18 (ddd, $J=8,23$, 2,62, 0,85 Hz, 1H) 7,24 (dd, $J=2,44$, 1,46 Hz, 1H) 7,29 (dt, $J=7,68$, 1,10 Hz, 1H) 7,44 (t, $J=7,93$ Hz, 1H) 7,59 (dd, $J=8,84$, 0,55 Hz, 1H) 7,71 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 7,83 (dd, $J=8,78$, 1,59 Hz, 1H) 8,20 (s, 1H) 10,30 (s, 1H) 13,05 (s, 1H)

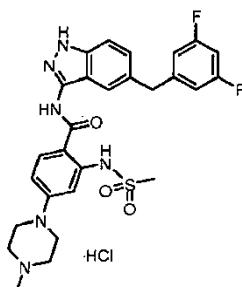
15 **2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(II), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}=\text{3,5-difluorofenilo}$, $\text{Ar}=\text{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenilo}$]**

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 2,30 (s, 3 H) 2,56 (m, 4H) 3,22 (m, 4H) 6,18 (d, $J=2,32$ Hz, 1 H) 6,24 (dd, $J=9,08$, 2,38 Hz, 1 H) 6,57 (s, 2 H) 7,42 (m, 2H) 7,54 (tt, $J=9,15$, 2,38 Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,90$, 0,61 Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=9,02$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=8,84$, 1,65 Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=0,98$ Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 13,11 (s, 1 H)

Ejemplo 5

20 Conversión 2 + etapa i''

Hidrocioruro de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(IA), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}=\text{3,5-difluorofenilo}$, $\text{Ar}=\text{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-metanosulfonilamino-fenilo}$] comp. 48

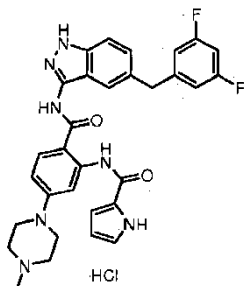


25 A una solución de 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (29 mg, 0,04 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) y piridina seca (0,05 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (14,7 mg, 0,01 ml, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N, después con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir un sólido blanquecino en bruto que se suspendió en dioxano (1 ml). Después de añadir HCl 4 M en dioxano (0,1 ml), la suspensión se agitó durante una noche. Después de concentración, el residuo se suspendió en dietil 1:1 de éter/MeOH, se agitó durante 20 min, se filtró, se lavó con la misma mezcla de disolventes y se secó. El producto deseado se obtuvo en forma del hidrocioruro (15 mg, 0,025 mmol, 63 %).

35 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 2,86 (d, $J=4,27$ Hz, 3H) 3,17 (s, 3H) 3,14-3,27 (m, 4H) 3,55 (m, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,92 (dd, $J=9,02$, 2,32 Hz, 1H) 6,97 - 7,03 (m, 3H) 7,05 (d, $J=2,56$ Hz, 1H) 7,28 (dd, $J=8,66$, 1,46 Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 8,12 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 10,56 (s, 1H) 10,76 (s, 1H) 11,42 (s, 1H) 12,84 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Hidrocloruro de *N*-[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirrol-2-carbamoil)-fenilo] comp. 44

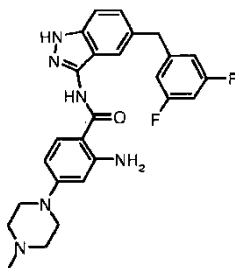


- 5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,74 (s a, 3H) 4,04 (s, 2H) 6,09 (dt, *J*=3,60, 2,41 Hz, 1H) 6,65 (dt, *J*=3,87, 1,78 Hz, 1H) 6,82 (dd, *J*=9,02, 2,32 Hz, 1H) 6,97 (m, 4H) 7,28 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,46 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,59 (s a, 1H) 8,09 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,38 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 9,99 (s a, 1H) 10,71 (s, 1H) 11,69 (s a, 1H) 12,51 (s, 1H) 12,82 (s, 1H)

Ejemplo 6

10 Conversión 4

2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-amino-fenilo] comp. 8

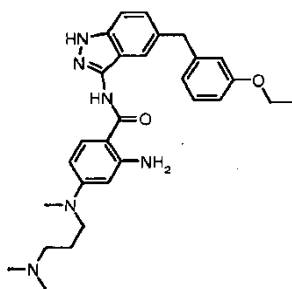


- 15 Una mezcla de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida (3,21 g, 6,33 mmol), ciclohexeno (20 ml), dioxano (200 ml) y Pd a 10 %/C (0,8 g) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite lavando cuidadosamente con THF y MeOH. Después de la evaporación de la fase orgánica, la purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (95/5 de DCM/MeOH) dio 2,51 g del compuesto del título (rendimiento de 83 %).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H) 2,44 (s a, 4H) 3,20 (t, *J*=4,76 Hz, 4H) 4,04 (s, 2H) 6,18 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=8,96, 2,38 Hz, 1H) 6,53 (s, 2H) 6,97 (m, 3H) 7,22 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,39 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,52 (s a, 1H) 7,72 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 10,01 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3-etoxifenilo, Ar=4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-amino-fenilo] comp.54



- 25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,27 (t, *J*=6,95 Hz, 3H) 1,67 (d, *J*=7,19 Hz, 2H) 2,19 (s, 6H) 2,28 (t, *J*=6,04 Hz, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,24 - 3,40 (m, 2H) 3,96 (c, *J*=6,95 Hz, 2H) 3,95 (s, 2H) 5,94 (d, *J*=2,56 Hz, 1H) 6,04 (dd, *J*=9,02, 2,56 Hz, 1H) 6,52 (s, 2H) 6,68 - 6,72 (m, 1H) 6,76 - 6,79 (m, 1H) 6,77 (s, 1H) 7,13 - 7,17 (m, 1H) 7,18 (dd, *J*=8,60, 1,65 Hz, 1H) 7,33 - 7,38 (m, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,69 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 9,88 (s, 1H) 12,53 (s, 1H)

2-amino-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 3,29 - 3,48 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,29 (s a, 1H) 6,63 (s a, 3H) 6,85 (s a, 1H) 6,92 - 7,05 (m, 3H) 7,26 (dd, $J=8,66, 1,34$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,85 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 10,46 (s, 1H) 12,72 (s, 1H)

2-amino-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida

ESI (+) MS: m/z 559 (MH⁺).

2-amino-N¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N⁴-[2-(dimetilamino)etil]-N⁴-metilbenceno-1,4-dicarboxamida

ESI (+) MS: m/z 507 (MH⁺).

2-amino-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil}benzamida

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 0,99 (d, $J=6,46$ Hz, 6H) 2,43 (m, 4H) 2,70 (d, 1H) 3,58 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 6,54 (dd, $J=8,05, 1,46$ Hz, 1H) 6,65 (s, 2H) 6,75 (d, $J=1,46$ Hz, 1H) 6,92 - 7,01 (m, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,26 (dd, $J=8,59, 1,52$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,85 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 10,45 (s, 1H) 12,71 (s, 1H)

2-amino-N¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N⁴-[2-(dimetilamino)etil]benceno-1,4-dicarboxamida

ESI (+) MS: m/z 493 (MH⁺).

2-amino-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[4-metilpiperazin-1-il]carbonil}benzamida

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 4,06 (s, 2H) 6,60 (d, $J=8,29$ Hz, 1H) 6,68 (s, 2H) 6,80 (d, $J=1,46$ Hz, 1H) 6,93 - 7,00 (m, 2H) 7,00 - 7,06 (m, 1H) 7,26 (dd, $J=8,53, 1,58$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 7,88 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 10,48 (s, 1H) 12,73 (s, 1H)

2-amino-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}benzamida

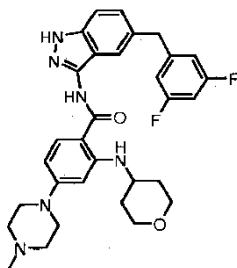
ESI (+) MS: m/z 533 (MH⁺).

2-amino-N¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N⁴-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-dicarboxamida

ESI (+) MS: m/z 519 (MH⁺).

Ejemplo 7**Conversión 6**

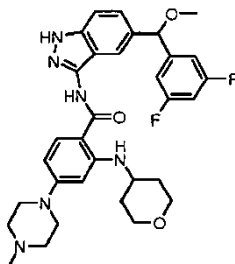
N-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 11



A una solución de 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (1,9 g, 3,98 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron tetrahidro-piran-4-ona (0,55 ml, 5,98 mmol), ácido trifluoroacético (4 ml) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (1,57 g, 5,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (1,57 g). Después de agitar durante 3 horas más a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio 2 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 96:4:0,5 de diclorometano/metanol/NH₃ 5 N en MeOH como eluyente, proporcionando 1,61 g del compuesto del título (rendimiento de 72 %).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,26 - 1,43 (m, 2H) 1,86 - 2,02 (m, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,42 - 2,46 (m, 4H) 3,23 - 3,29 (m, 4H) 3,45 - 3,54 (m, 2H) 3,62 - 3,75 (m, 1H) 3,82 (dt, $J=11,61, 3,83$ Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,14 (d, $J=2,07$ Hz, 1H) 6,24 (dd, $J=8,90, 2,19$ Hz, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 3H) 7,26 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,41 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,80 (d, $J=9,15$ Hz, 1H) 8,29 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 10,08 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

- 5 ***N*-[5-[(3,5-Difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida [(I_c), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, R'=metilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-fenilo] comp. 68**



- 10 El compuesto del título se aisló como un subproducto (aproximadamente 15 %) durante la purificación de HPLC preparativa de las fracciones mixtas resultantes de la purificación por cromatografía en columna de la preparación indicada previamente de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida

- 15 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,31 - 1,44 (m, 2H) 1,91 - 2,01 (m, 2H) 2,79 (s a, 3H) 3,32 (m, 11H) 3,45 - 3,56 (m, 2H) 3,68 - 3,78 (m, 1H) 3,80 - 3,88 (m, 2H) 5,48 (s, 1H) 6,22 (d, $J=2,07$ Hz, 1H) 6,30 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 7,04 - 7,12 (m, 3H) 7,32 (dd, $J=8,78, 1,46$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,90$ Hz, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,86 (d, $J=9,02$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 10,20 (s, 1H) 12,73 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

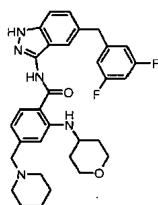
- 20 **2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida**

- ESI (+) MS: m/z 635 (MH^+).

3-([(2-[[5-(3,5-Difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

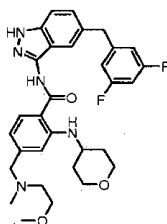
ESI (+) MS: m/z 646 (MH^+).

- 25 **Trifluoroacetato de 1-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)bencil]piperidina [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 115**



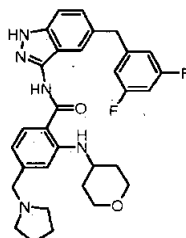
- 30 RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,32 - 1,46 (m, 3H) 1,65 - 1,93 (m, 5H) 1,96 - 2,04 (m, 2H) 2,81 - 2,96 (m, 2H) 3,32 (s a, 2H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,63 - 3,74 (m, 1H) 3,82 - 3,91 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,23 (d, $J=5,37$ Hz, 2H) 6,75 - 6,81 (m, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 2H) 7,13 (s, 1H) 7,29 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,96 (d, $J=8,05$ Hz, 1H) 8,00 (s a, 1H) 10,14 (s a, 1H) 10,54 (s, 1H) 12,77 (s a, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 116**



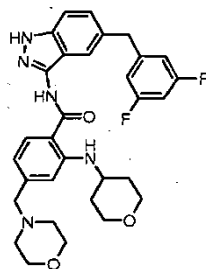
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,31 - 1,45 (m, 2H) 1,95 (d, *J*=11,83 Hz, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,52 - 2,57 (m, 2H) 3,26 (s, 3H) 3,43 - 3,53 (m, 6H) 3,64 (dd, *J*=6,95, 2,93 Hz, 1H) 3,80 - 3,88 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,58 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 6,95 - 7,06 (m, 3H) 7,27 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,43 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,86 (d, *J*=8,05 Hz, 1H) 7,96 (d, *J*=7,56 Hz, 1H) 10,39 (s, 1H) 12,71 (s, 1H)

10 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 117**



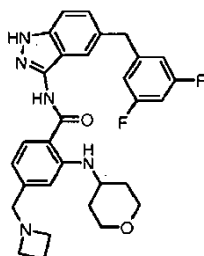
15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,31 - 1,45 (m, 2H) 1,67 - 1,78 (m, 4H) 1,90 - 1,98 (m, 2H) 2,47 (s a, 2H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,56 (s a, 4H) 3,59 - 3,71 (m, 1H) 3,83 (dt, *J*=11,65, 3,69 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,59 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 6,77 (s, 1H) 6,92 - 7,07 (m, 3H) 7,27 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,42 (d, *J*=0,49 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,85 (d, *J*=8,17 Hz, 1H) 7,95 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,39 (s, 1H) 12,71 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 118**



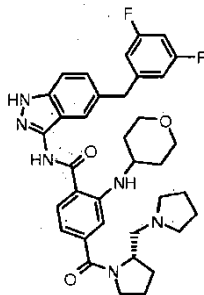
20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,30 - 1,44 (m, 2H) 1,88 - 2,01 (m, 2H) 2,39 (s a, 4H) 3,45 - 3,46 (m, 2H) 3,46 - 3,54 (m, 2H) 3,61 (s a, 4H) 3,65 (d, 1H) 3,84 (d, *J*=12,32 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,60 (d, *J*=8,41 Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 6,89 - 7,09 (m, 3H) 7,28 (dd, *J*=8,72, 1,16 Hz, 1H) 7,43 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,87 (d, *J*=8,05 Hz, 1H) 7,95 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,40 (s, 1H) 12,71 (s, 1H)

25 **4-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(azetidín-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 119**



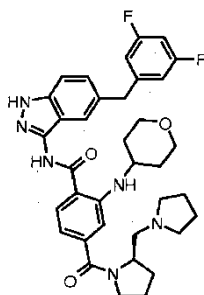
RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): 1,31 - 1,43 (m, 2H) 1,90 - 1,98 (m, 2H) 1,98 - 2,06 (m, 2H) 3,15 (t, $J=6,95$ Hz, 4H) 3,46 - 3,54 (m, 4H) 3,61 - 3,70 (m, 1H) 3,79 - 3,88 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,53 (dd, $J=8,11, 1,16$ Hz, 1H) 6,72 (s, 1H) 6,94 - 7,05 (m, 3H) 7,27 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,43 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,83 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 7,94 (d, $J=7,80$ Hz, 1H) 10,38 (s, 1H) 12,70 (s, 1H)

- 5 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[*(2S)*-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[*(2S)*-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 127**



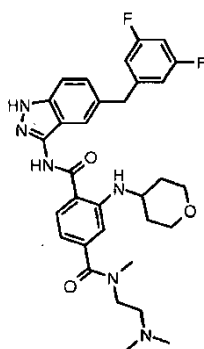
- 10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): ppm 3,44 - 3,56 (m, 2H) 3,61 - 3,75 (m, 1H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,26 (s a, 1H) 6,66 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 6,95 - 7,06 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,78$ Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,93 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 7,97 (s a, 1H) 10,55 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[*(2R)*-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[*(2R)*-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 128**



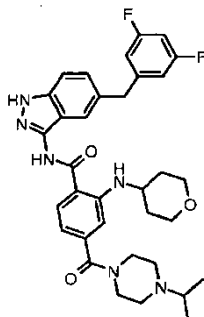
- 15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): ppm 3,44 - 3,56 (m, 2H) 3,61 - 3,75 (m, 1H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,26 (s a, 1H) 6,66 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 6,95 - 7,06 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,78$ Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,93 (d, $J=8,17$ Hz, 1H) 7,97 (s a, 1H) 10,55 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

- 20 ***N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-*N*⁴-metil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-({*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-metil]carbonil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 129**



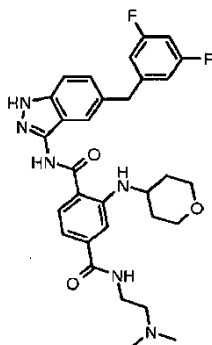
- 25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d6): mezcla de rotámeros 1,31 - 1,44 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 3,45 - 3,52 (m, 2H) 3,62 - 3,72 (m, 1H) 3,79 - 3,88 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,56 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 6,76 (s a, 1H) 6,95 - 7,05 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,59, 1,52$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,91 - 7,99 (m, 2H) 10,56 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 130**



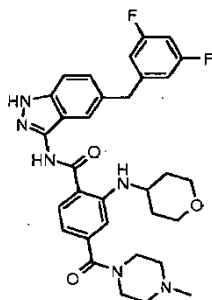
5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 0,99 (d, $J=6,46$ Hz, 6H) 1,32 - 1,43 (m, 2H) 1,89 - 1,97 (m, 2H) 2,36 - 2,54 (m, 4H) 2,66 - 2,75 (m, 1H) 3,28 - 3,37 (m, 2H) 3,49 (td, $J=11,18, 2,13$ Hz, 2H) 3,61 (s a, 2H) 3,65 - 3,74 (m, 1H) 3,80 - 3,87 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,58 (dd, $J=7,98, 1,28$ Hz, 1H) 6,77 (d, $J=0,85$ Hz, 1H) 6,95 - 7,05 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,59, 1,52$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,91 - 7,95 (m, 1H) 7,94 - 7,96 (m, 1H) 10,56 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

10 ***N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-({*N*-[2-(dimetilamino)etil]}carbonil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 131**



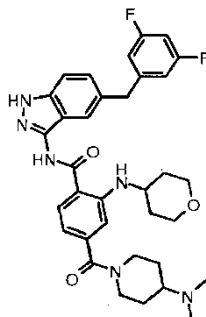
15 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,33 - 1,47 (m, 2H) 1,93 - 2,00 (m, 2H) 2,30 (s a, 6H) 2,51 - 2,60 (m, 2H) 3,37 - 3,44 (m, 2H) 3,46 - 3,54 (m, 2H) 3,73 (d, 1H) 3,85 (dt, $J=11,61, 3,76$ Hz, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,95 - 7,05 (m, 3H) 7,07 (dd, $J=8,17, 1,46$ Hz, 1H) 7,23 (d, $J=1,22$ Hz, 1H) 7,28 (dd, $J=8,65, 1,58$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,93 (d, $J=7,68$ Hz, 1H) 7,96 (d, $J=8,29$ Hz, 1H) 8,47 (t, $J=4,94$ Hz, 1H) 10,60 (s, 1H) 12,76 (s, 1H)

20 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 132**



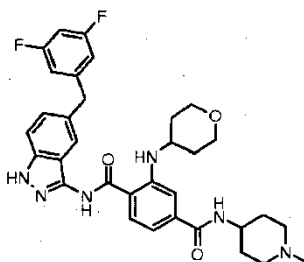
25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,32 - 1,43 (m, 2H) 1,93 (d, $J=11,70$ Hz, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,33 (m, 4H) 3,45 - 3,53 (m, 2H) 3,65 - 3,73 (m, 1H) 3,80 - 3,86 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,57 (dd, $J=7,98, 1,28$ Hz, 1H) 6,77 (d, $J=0,98$ Hz, 1H) 6,96 - 7,05 (m, 3H) 7,28 (dd, $J=8,59, 1,52$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,92 - 7,95 (m, 1H) 7,94 - 7,97 (m, 1H) 10,56 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 133**



5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,25 - 1,46 (m, 4H) 1,73 (m, 1H) 1,84 (m, 1H) 1,93 (d, *J*=11,46 Hz, 2H) 2,20 (s, 6H) 2,34 (m, 1H) 2,82 (m, 1H) 3,04 (m, 1H) 3,42 - 3,55 (m, 2H) 3,65 - 3,76 (m, 2H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,43 (m, 1H) 6,58 (dd, *J*=8,05, 1,34 Hz, 1H) 6,78 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 3H) 7,28 (dd, *J*=8,65, 1,58 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,90 - 7,96 (m, 2H) 10,55 (s, 1H) 12,74 (s, 1H)

10 ***N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-carbonil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 134**



15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,32 - 1,47 (m, 2H) 1,56 - 1,70 (m, 2H) 1,74 - 1,83 (m, 2H) 1,92 - 1,99 (m, 2H) 2,02 (s a, 2H) 2,21 (s, 3H) 2,82 (d, *J*=13,17 Hz, 2H) 3,46 - 3,54 (m, 2H) 3,67 - 3,80 (m, 2H) 3,79 - 3,88 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 6,96 - 7,05 (m, 3H) 7,08 (dd, *J*=8,17, 1,46 Hz, 1H) 7,21 (d, *J*=1,22 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J*=8,65, 1,46 Hz, 1H) 7,42 - 7,46 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,92 - 7,97 (m, 2H) 8,26 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,60 (s, 1H) 12,77 (s, 1H).

Ejemplo 8

Preparación de 4-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo

20 En un matraz de fondo redondo de tres bocas en una atmósfera de argón se añadieron tolueno (15 ml), CsCO₃ (1,6 g, 5 mmol), ligando de fosfina 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (331 mg, 0,83 mmol) y Pd(dba)₂ (380 mg, 0,66 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando argón durante cinco minutos. Después, se añadieron *tert*-butil éster del ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (1 g, 3,31 mmol) y (S)-(-)-1-metil-2-pirrolidinmetanol (0,78 ml, 6,62 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con 30 ml de agua y se extrajo dos veces con 25 ml de AcOEt. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron para obtener un aceite de color rojo que se sometió a purificación de cromatografía en un sistema automatizado Biotage SP1 (90:10 de DCM/MeOH (isocrático)) para producir el compuesto del título puro en forma de un aceite amarillento (460 mg, 1,36 mmol, rendimiento de 41 %)

ESI (+) MS: *m/z* 337 (MH⁺).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

30 4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,48 (9H, s) 1,68 (m, 2H) 1,95 (m, 2H) 2,20 (m, 5H) 2,61 (m, 2H) 4,60 (m, 1H) 7,30 (dd, *J*=8,78, 2,56 Hz, 1H) 7,54 (d, *J*=2,56 Hz, 1H) 7,79 (d, *J*=8,78 Hz, 1H)

4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,49 (9H, s) 2,22 (s, 6H) 2,65 (t, *J*=5,61 Hz, 2H) 4,21 (t, *J*=5,63 Hz, 2H) 7,30 (dd, *J*=8,78, 2,56 Hz, 1H) 7,52 (d, *J*=2,56 Hz, 1H) 7,80 (d, *J*=8,78 Hz, 1H)

4-[[3S]-1-Metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-nitrobenzoato de *terc*-butiloESI (+) MS: m/z 323 (MH⁺).**Preparación de 2-amino-4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]benzoato de *terc*-butilo**

5 Se disolvió 4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo derivado de nitro (460 mg, 1.37 mmol) en 20 ml de MeOH, se añadieron 130 mg de Pd a 5 %/C y 700 mg (6,3 mmol) de HCOONH₄ en una atmósfera de argón. La mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de celite lavando con MeOH. Después, el disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se lavó dos veces con 20 ml de NaHCO₃ (10 %). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir un aceite de color pardo (400 mg, 1,31 mmol, rendimiento de 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

ESI (+) MS: m/z 307 (MH⁺).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-amino-4-[[1-metilpiperidin-4-il]oxi]benzoato de *terc*-butiloESI (+) MS: m/z 307 (MH⁺).**15 2-amino-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzoato de *terc*-butilo**RMN 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,51 (s, 9H) 2,21 (s, 6H) 2,61 (t, J=5,79 Hz, 2H) 4,00 (t, J=5,79 Hz, 2H) 6,11 (dd, J=8,96, 2,50 Hz, 1H) 6,25 (d, J=2,56 Hz, 1H) 6,60 (s, 2H) 7,56 (d, J=8,90 Hz, 1H)**2-amino-4-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]benzoato de *terc*-butilo**ESI (+) MS: m/z 293 (MH⁺).**20 Preparación de 4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo**

Se disolvió 2-amino-4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]benzoato de *terc*-butilo (400 mg, 1,3 mmol) en 20 ml de DCM en una atmósfera de argón. Se añadieron tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,19 ml, 2,05 mmol), TFA (0,29 ml, 3,69 mmol) y Me₃BH(OAc)₃ (540 mg, 2,05 mmol). La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se inactivó con 15 ml de NaHCO₃ a 10 % y se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. Después, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se retiraron por filtración y se concentraron para producir un aceite de color amarillo (448 mg, 1,15 mmol, 88 %) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

ESI (+) MS: m/z 391 (MH⁺).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

4-[[1-Metilpiperidin-4-il]oxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butiloESI (+) MS: m/z 391 (MH⁺).**4-[2-(Dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo**ESI (+) MS: m/z 365 (MH⁺).**4-[[3S]-1-Metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo**ESI (+) MS: m/z 377 (MH⁺).**35 Preparación de 4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-[tetrahydro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo**

Se disolvió 4-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (448 mg, 1,15 mmol) en 20 ml de DCM. Se añadieron TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) y TFAA (0,27 ml, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con 15 ml de NaHCO₃ a 10 %. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 20 ml de DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a purificación cromatográfica sobre gel de sílice (95:5 de DCM/MeOH) para producir un aceite de color amarillo (481 mg, 1 mmol, 87 %).

45 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,00 (cd, J=12,25, 4,82 Hz, 1H) 1,47 (s, 9H) 1,51-1,64 (m, 1H) 1,98 (d, J=12,68 Hz, 2H) 3,83 (ddd, J=31,46, 11,34, 4,02 Hz, 2H) 4,51 (tt, J=11,95, 3,90 Hz, 1H) 7,02 (s a, 1H) 7,21 (d, J=6,95 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,78 Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 487 (MH⁺).

4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

5 ESI (+) MS: m/z 461 (MH⁺).

4-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 473 (MH⁺).

Preparación de trifluoroacetato del ácido 4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico

10 Se disolvió 4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo (480 mg, 1 mmol) en 20 ml de DCM. Se añadió HCl anhidro 4 M en dioxano (2,5 ml, 10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, después de lo cual el análisis de HPLC mostró la formación del producto deseado pero con casi 30 % del subproducto de destrifluoroacetilado. Los disolventes se retiraron al vacío y el polvo de color amarillo resultante se suspendió en 15 ml de DCM y se añadió TFAA (0,28 ml, 2 mmol). El sólido se disolvió
15 inmediatamente y la mezcla se agitó durante 2 horas, después de lo cual el análisis de HPLC mostró la desaparición completa del subproducto. Los disolventes se evaporaron a sequedad para producir un sólido de color amarillo oscuro que se usó en la siguiente etapa sintética sin ninguna purificación.

ESI (+) MS: m/z 431 (MH⁺).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

20 **Trifluoroacetato del ácido *terc*-butil 4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico**

ESI (+) MS: m/z 431 (MH⁺).

Trifluoroacetato del ácido *terc*-butil 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico

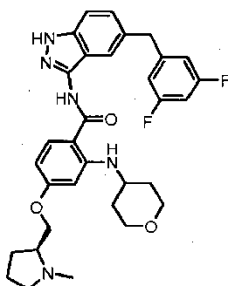
25 ESI (+) MS: m/z 405 (MH⁺).

Trifluoroacetato del ácido *terc*-butil 4-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico

ESI (+) MS: m/z 417 (MH⁺).

Etapa i'

30 **Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida [(1A), R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 94**



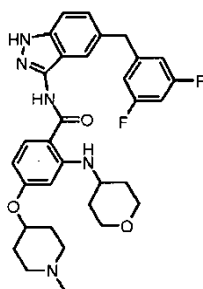
35 Se disolvió trifluoroacetato del ácido 4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico (1 mmol, 531 mg) en DCM y dos gotas de DMF anhidra en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de oxalilo (0,17 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron para obtener un polvo de color amarillo. El sólido se redisolvió en THF en una atmósfera de argón y se enfrió a -20 °C. Se añadió DIPEA (0,56 ml, 3,2 mmol). Después se añadió gota a gota 5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-amina, disuelta en 10 ml de THF seco en 15 min. La mezcla de reacción se
40 mantuvo a -20 °C durante 6 horas, después se dejó que la temperatura se elevara a temperatura ambiente durante

una noche. La reacción se interrumpió con 15 ml de NaHCO₃ a 5 % y se extrajo dos veces con AcOEt (15 ml). Después, los disolventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en 20 ml de MeOH. Se añadió TEA (10 mmol, 1,5 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron para producir el producto en bruto que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (AcOEt/MeOH/NH₃ Ac. 85:15:05) para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (258 mg, 0,45 mmol, 45 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,28 - 1,44 (m, 2H) 1,94 (d, *J*=12,07 Hz, 2H) 3,44 - 3,56 (m, 3H) 3,59 - 3,73 (m, 1H) 3,77 - 3,87 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,23 (dd, 1H) 6,28 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 6,92 - 7,06 (m, 3H) 7,27 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,42 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,88 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 8,27 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

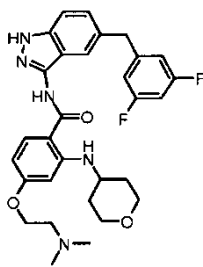
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 95**



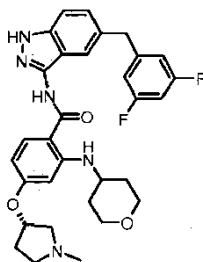
RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,36 (ddd, *J*=9,82, 3,66, 3,48 Hz, 2H) 1,70 (m, 2H) 1,85 - 2,00 (m, 4H) 2,22 - 2,30 (m, 5H) 2,64 - 2,79 (m, 2H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,58 - 3,72 (m, 1H) 3,82 (dt, *J*=11,65, 3,69 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,51 (s a, 1H) 6,20 - 6,30 (m, 2H) 6,94 - 7,07 (m, 3H) 7,27 (dd, *J*=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,42 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,50 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 7,88 (d, *J*=9,51 Hz, 1H) 8,22 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 96**



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,31 - 1,44 (m, 2H) 1,94 (d, *J*=10,73 Hz, 2H) 2,42 (s a, 6H) 2,89 (s a, 2H) 3,49 (t, *J*=9,88 Hz, 2H) 3,60 - 3,73 (m, 1H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,19 (t, *J*=5,24 Hz, 2H) 6,25 (dd, *J*=8,84, 2,38 Hz, 1H) 6,29 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 6,93 - 7,06 (m, 3H) 7,27 (dd, *J*=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,43 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,90 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 8,27 (d, *J*=7,44 Hz, 1H) 10,26 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-fenilo] comp. 97**



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,29 - 1,44 (m, 2H) 1,75 - 1,86 (m, 1H) 1,93 (d, *J*=10,49 Hz, 2H) 2,32 (s, 4H) 2,44 (s a, 1H) 2,65 - 2,78 (m, 2H) 2,79 - 2,88 (m, 1H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 3,58 - 3,71 (m, 1H) 3,82 (d, *J*=11,58 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,96 - 5,01 (m, 1H) 6,15 - 6,19 (m, 1H) 6,19 - 6,20 (m, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 3H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,42 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,50 (d, *J*=1,59 Hz, 1H) 7,87 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 8,23 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,24 (s, 1H) 12,67 (s, 1H).

Ejemplo 9

Etapa u

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-formil-benzamida

Se trató ácido 2-fluoro-5-formil-benzoico (368 mg, 2,187 mmol) en tolueno (22 ml) con cloruro de tionilo (1,59 ml, 21,87 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Los volátiles se evaporaron, el residuo se recogió con tolueno (4 ml) y se evaporó a sequedad dejando un sólido blanquecino que se disolvió en THF seco (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-ilamina (843 mg, 1,68 mmol) y DIPEA (0,88 ml, 5,04 mmol) en THF (10 ml), enfriada a 4 °C. La reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente. Después de una noche, los volátiles se evaporaron. El material en bruto se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (100 ml), después con agua y finalmente con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la evaporación y purificación sobre gel del sílice (eluyente: DCM) se obtuvieron 868 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 79 %.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,98 (s, 2H) 6,34 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 6,89 - 7,09 (m, 3H) 7,22 - 7,34 (m, 15H) 7,53 - 7,64 (m, 1H) 7,66 (s, 1H) 8,14 (s a, 1H) 8,32 (d, *J*=4,51 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,08 (s a, 1H)

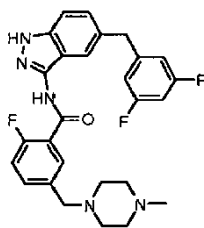
Etapa i"

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-formil-benzamida

Se trató *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-formil-benzamida (740 mg, 1,137 mmol) en dioxano seco (25 ml) con HCl 4 N en dioxano (2,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Los componentes volátiles se evaporaron a sequedad y el residuo se recogió con Et₂O (10 ml), se agitó durante 1 hora, se filtró con succión, se lavó con Et₂O (10 ml), se secó a 50 °C al vacío para proporcionar 358 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de 77 %.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,08 (s, 2H) 6,88 - 7,09 (m, 3H) 7,22 - 7,31 (m, 1H) 7,45 (d, *J*=8,41 Hz, 1H) 7,62 (t, *J*=9,57 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 8,12 - 8,19 (m, 1H) 8,35 (d, *J*=5,61 Hz, 1H) 10,08 (s, 1H) 10,92 (s, 1H) 12,80 (s a, 1H)

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=2-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo] comp. 120

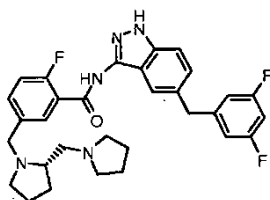


Se trató *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-formil-benzamida (150 mg, 0,367 mmol) en THF (4 ml), en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente con *N*-metilpiperazina (0,039 ml, 0,367 mmol) y después con ácido acético (0,024 ml, 0,422 mmol). Después de 0,5 horas se añadió triacetoxiborohidruro de sodio y la reacción se agitó durante una noche. Se añadieron EtOAc (25 ml) y agua (25 ml), el pH se ajustó a 11 con NH₄OH concentrado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron a sequedad y se purificaron sobre gel de sílice (Eluyente: DCM: NH₃ 7 N en MeOH, 96:4) proporcionando 177 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,18 (s a, 3H) 2,30 - 2,46 (m, 8H) 3,51 (s a, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,92 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,28 - 7,35 (m, 1H) 7,44 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,47 - 7,54 (m, 1H) 7,65 (s a, 1H) 7,67 (s a, 1H) 10,66 (s a, 1H) 12,75 (s a, 1H)

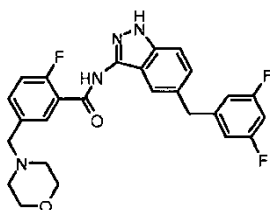
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil}benzamida [(1*A*), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=2-fluoro-5-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]-fenilo] comp. 121**



- 5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,67 (m, 6H) 1,92 (m, 1H) 2,14 (m, 1H) 2,63 (m, 2H) 2,82 (m, 1H) 3,23 - 3,37 (m, 2H) 4,07 (s, 2H) 4,17 (d, $J=14,26$ Hz, 1H) 6,93 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,25 - 7,28 (m, 1H) 7,28 - 7,33 (m, 1H) 7,44 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,50 (s a, 1H) 7,66 (s a, 2H) 10,64 (s a, 1H) 12,75 (s a, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)benzamida [(1*A*), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)-fenilo] comp. 122**



- 10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,40 (s a, 4H) 3,52 (s a, 2H) 3,60 (s a, 4H) 4,07 (s, 2H) 6,94 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,27 (d, $J=8,65$ Hz, 1H) 7,33 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,44 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 7,53 (s a, 1H) 7,67 (s a, 2H) 10,67 (s a, 1H) 12,75 (s a, 1H).

Ejemplo 10

15 Preparación de ácido *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1*H*-indazol-3-il]-4-fluoro-isoftálmico

Se trató en primer lugar *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-formil-benzamida (88 mg, 0,135 mmol) en *tert*-butanol (1,8 ml) a temperatura ambiente con 2-metil-2-buteno (0,079 ml, 1,082 mmol) y después gota a gota con clorito de sodio (37 mg, 0,405 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio en agua (0,8 ml). La reacción se agitó durante una noche, después se añadió EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se evaporaron a sequedad para dejar 106 mg del compuesto del título que se emplearon en la siguiente etapa sin necesidad de purificación adicional.

- 25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,98 (s, 2H) 6,33 (d, $J=8,53$ Hz, 1H) 6,78 (s a, 1H) 6,90 - 7,07 (m, 3H) 7,20 - 7,35 (m, 15H) 7,43 - 7,54 (m, 1H) 7,65 (s a, 1H) 8,13 (s a, 1H) 8,29 (d, $J=3,66$ Hz, 1H) 11,01 (s, 1H) 13,12 (s a, 1H)

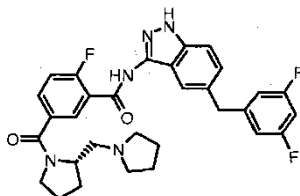
Preparación de *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1-tritil-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida

30 Se trató ácido *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1*H*-indazol-3-il]-4-fluoro-isoftálmico (93 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,4 ml) con 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,181 mmol), EDCI (35 mg, 0,181 mmol) y (*S*)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,03 ml, 0,1813 mmol). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (5 ml), agua (5 ml) y finalmente con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la evaporación del disolvente y la purificación sobre gel del sílice (eluyente: DCM, NH₃ 7 N en MeOH, 95:5) se obtuvieron 92 mg del compuesto del título con un rendimiento del 85 % en dos etapas.

- 35 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,97 (s, 2H) 4,26 (s a, 1H) 6,33 (d, $J=8,41$ Hz, 1H) 6,86 - 7,09 (m, 4H) 7,15 - 7,35 (m, 15H) 7,38 - 7,46 (m, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,68 (s a, 1H) 7,82 (s a, 1H) 10,96 (s a, 1H)

Etapa i''

***N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilo] comp. 123**



5 Se trató *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1-tritil-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida (90 mg, 0,112 mmol) en DCM (1 ml) se trató TFA (0,17 ml, 2,24 mmol). Después de dos horas a temperatura ambiente, se añadió DCM (25 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. El secado sobre sulfato de sodio, la evaporación y purificación del material en bruto sobre gel de sílice (eluyente: DCM, MeOH, NH₃ 7 N en MeOH, 9:1:0.1) proporcionaron 42 mg del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 4,07 (s, 2H) 4,29 (s a, 1H) 6,93 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,27 (dd, *J*=8,53, 1,34 Hz, 1H) 7,42 (s a, 1H) 7,65 - 7,74 (m, 2H) 7,85 (s a, 1H) 10,80 (s a, 1H) 12,77 (s a, 1H).

Ejemplo 11**Etapa i'****15 Preparación de 4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-nitrobenzoato de metilo**

Se agitaron ácido 4-(metoxicarbonil)-2-nitrobenzoico (4,8 g, 21,3 mmol) y cloruro de tionilo (15,5 ml) en THF seco (130 ml) a 70 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en piridina seca (100 ml) a 0 °C. Una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-ilamina (4,6 mg, 17,76 mmol) en piridina seca (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. Se dejó que la temperatura alcanzara temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH/NH₃ 7 N en MeOH = 95/5/0,5) proporcionando 5,4 g (rendimiento de 65 %) del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 3,97 (s, 3H) 4,08 (s, 2H) 6,89 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,29 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,45 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 8,01 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 8,40 (dd, *J*=7,93, 1,59 Hz, 1H) 8,58 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 11,22 (s, 1H) 12,81 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]benzoato de metilo

ESI (+) MS: *m/z* 422 (MH⁺).

30 Preparación de ácido 4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-nitrobenzoico

35 Se disolvió 4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-nitrobenzoato de metilo (5,4 g, 11,6 mmol) en THF (78 ml) y agua (52 ml) y se trató a temperatura ambiente con hidrato de LiOH (730 mg) durante 24 horas. El THF se evaporó y la fase acuosa resultante se trató con una solución acuosa a 5 % de KHSO₄ (100 ml). El precipitado así obtenido se retiró por filtración y se secó al vacío a 60 °C proporcionando el compuesto del título sin ninguna purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 4,08 (s, 2H) 6,92 - 7,00 (m, 2H) 7,00 - 7,07 (m, 1H) 7,27 (dd, *J*=8,59, 1,40 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=8,65 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,85 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 8,30 (dd, *J*=7,74, 1,28 Hz, 1H) 8,50 (d, *J*=1,22 Hz, 1H) 11,08 (s, 1H) 12,77 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

40 Ácido 4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]benzoico

ESI (+) MS: *m/z* 408 (MH⁺).

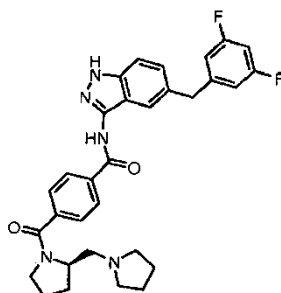
Preparación de *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-nitro-benzamida

5 Se trató ácido 4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-nitrobenzoico (500 mg, 1,11 mmol) en DMF (10 ml) con 1-hidroxibenzotriazol (195 mg, 1,44 mmol), EDCI (276 mg, 1,44 mmol) y 1-metilpiperazina (0,16 ml, 1,44 mmol). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron por evaporación, el residuo se añadió gota a gota a agua enfriada con hielo (25 ml) con agitación. Se obtuvo un sólido de color amarillo, que se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, dejando 590 mg del compuesto del título, que se empleó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,23 (s, 3H) 2,34 (m, 2H) 2,45 (m, 2H) 3,39 (m, 2H) 3,67 (m, 2H) 4,08 (s, 2H) 6,93 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,28 (dd, *J*=8,59, 1,40 Hz, 1H) 7,45 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,87 - 7,90 (m, 1H) 7,90 - 7,93 (m, 1H) 8,15 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 11,10 (s, 1H) 12,78 (s, 1H)

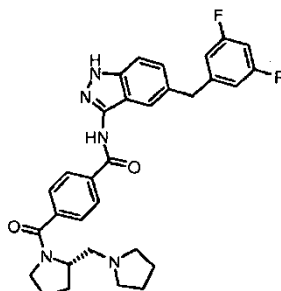
Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*R*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(2*R*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-fenilo] comp. 124**



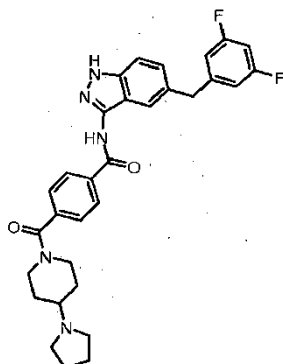
15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 4,06 (s, 2H) 4,30 (s a, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,27 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,61 (d, 2H) 7,63 (s, 1H) 8,11 (d, *J*=8,29 Hz, 2H) 10,81 (s, 1H) 12,77 (s, 1H)

20 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil}benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-fenilo] comp. 125**



25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 4,06 (s, 2H) 4,30 (s a, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,27 (dd, *J*=8,60, 1,52 Hz, 1H) 7,44 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 7,59 - 7,65 (m, 3H) 8,11 (d, *J*=8,17 Hz, 2H) 10,81 (s, 1H) 12,77 (s, 1H)

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]benzamida [(IA),
R1=R2=R3=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-fenilo] comp. 126



5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,41 (m, 2H) 1,70 (m, 4H) 1,94 (m, 2H) 2,33 (m, 1H) 2,53 (m, 4H) 3,06 (m, 2H) 3,52 (m, 1H) 4,06 (s, 2H) 4,30 (m, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 7,00 - 7,05 (m, 1H) 7,27 (dd, $J=8,66, 1,59$ Hz, 1H) 7,42 - 7,46 (m, 1H) 7,54 (d, $J=8,29$ Hz, 2H) 7,62 (s, 1H) 8,12 (d, $J=8,17$ Hz, 2H) 10,81 (s, 1H) 12,77 (s, 1H).

Ejemplo 12

Preparación de 4-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-nitro-tereftálico

10 Se trató 4-metil éster del ácido 2-nitro-tereftálico disponible en el mercado (4,84 g, 21,49 mmol) en DCM (54 ml) se trató con *terc*-butanol (4,05 ml, 42,99 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,19 g, 55,87 g) y DMAP (0,79 g, 6,45 mmol). Después de 4 días a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 1 N (100 ml), NaHCO₃ acuoso y finalmente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y de la evaporación de los volátiles, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco con un rendimiento mayor al cuantitativo (6,51 g). El material en bruto se empleó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

15 ESI (+) MS: m/z 282 (MH⁺).

Preparación de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-nitro-tereftálico

20 Se disolvió 4-metil éster de 1-*terc*-butil éster del ácido 2-Nitro-tereftálico (21,49 mmol) en THF (143 ml) y se trató con monohidrato de hidróxido de litio (1,35 g, 32,24 mmol) en agua (97 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se evaporó parcialmente, se enfrió con un baño de hielo/agua y se trató gota a gota con HCl 1 N (35 ml). Sucedió la precipitación de un sólido. Después la mezcla se extrajo con DCM (150 ml y 2 x 50 ml). La fase acuosa se trató adicionalmente con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y finalmente con salmuera. Después de secar sobre gel de sílice y de la evaporación, se obtuvieron 5,34 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo con un rendimiento total de 93 %. RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,53 (s, 9H) 7,93 (d, $J=7,92$ Hz, 1H) 8,31 (dd, $J=7,92, 1,58$ Hz, 1H) 8,42 (d, $J=1,34$ Hz, 1H) 13,78 (s, 1H)

Preparación de *terc*-butil éster del ácido 2-nitro-4-(piperidin-1-carbonil)-benzoico

30 Se trató 1-*terc*-butil éster del ácido 2-nitro-tereftálico (500 mg, 1,88 mmol) en DCM (18 ml), con 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,43 mmol), EDCI (0,47 g, 2,43 mmol) y piperidina (0,24 ml, 2,43 mmol). Después de 3 horas, la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (30 ml), agua (30 ml) y finalmente con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio y de la evaporación del disolvente, el compuesto del título se obtuvo en forma un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo. El material en bruto se empleó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,45 (s a, 6H) 1,51 (s, 9H) 3,19 - 3,27 (m, 2H) 3,59 (s a, 2H) 7,76 - 7,81 (m, 1H) 7,85 - 7,89 (m, 1H) 8,01 (d, $J=1,22$ Hz, 1H)

35 Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

4-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): mezcla de rotámeros 1,52 (s, 9 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 1 H) 8,03 (d, $J=0,61$ Hz, 1H)

2-nitro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)benzoato de *terc*-butilo

40 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,52 (s, 9H) 1,78 - 1,94 (m, 4H) 3,37 - 3,43 (m, 2H) 3,49 (t, $J=6,70$ Hz, 2H) 7,84 - 7,90 (m, 1H) 7,91 - 7,96 (m, 1H) 8,12 (d, $J=1,34$ Hz, 1H)

4-(azetidín-1-ilcarbonil)-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,52 (s, 9H) 2,29 (dt, *J*=15,51, 7,79 Hz, 2H) 4,06 - 4,12 (m, 2H) 4,31 - 4,38 (m, 2H) 7,88 (d, *J*=7,92 Hz, 1H) 8,01 (dd, *J*=7,92, 1,58 Hz, 1H) 8,16 (d, *J*=1,34 Hz, 1H)

4-(morfolín-4-ilcarbonil)-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo

5 ESI (+) MS: *m/z* 337 (MH⁺).

Preparación de hidrocloreuro del ácido 2-nitro-4-piperidín-1-ilmetil-benzoico

Se disolvió *terc*-butil éster del ácido 2-nitro-4-(piperidín-1-carbonil)-benzoico (1,87 mmol) en THF seco y se añadió gota a gota a 3,7 ml de solución 1,0 M de complejo borano tetrahidrofurano 1.0 M, a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, con agitación. Después, la reacción se sometió a reflujo durante seis horas, se enfrió a temperatura y se trató cuidadosamente con HCl 2 N (10 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió en porciones K₂CO₃ (1,75 g). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dejando un aceite que, según el análisis de HPLC-MS, resultó ser una mezcla 4:6 de la amina terciaria y el complejo de borano correspondiente. La mezcla se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (7 ml). Después de 4 días a temperatura ambiente, se formó un material blanquecino, que se filtró, se lavó con dioxano (5 ml) y se secó a 50 °C al vacío. Se obtuvieron 0,40 g del compuesto del título con un rendimiento total de 70 %.

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,37 - 1,80 (m, 5H) 2,90 (s a, 4H) 4,42 (s, 2H) 7,92 - 7,99 (m, 2H) 8,24 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 9,99 (s a, 1H)

Hidrocloreuro del ácido 4-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-nitrobenzoico

20 ESI (+) MS: *m/z* 269 (MH⁺).

hidrocloreuro del ácido 2-nitro-4-(pirrolidín-1-ilmetil)benzoico

ESI (+) MS: *m/z* 251 (MH⁺).

hidrocloreuro del ácido 4-(morfolín-4-ilmetil)-2-nitrobenzoico

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,39 (t, *J*=4,51 Hz, 4H) 3,59 (t, *J*=4,63 Hz, 4H) 3,62 (s, 2H) 7,72 (dd, *J*=7,87, 1,28 Hz, 1H) 7,82 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 7,87 (d, *J*=0,98 Hz, 1H)

hidrocloreuro del ácido 4-(azetidín-1-ilmetil)-2-nitrobenzoico

ESI (+) MS: *m/z* 237 (MH⁺).

Etapa i'**Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-nitro-4-(piperidín-1-ilmetil)benzamida**

30 Se trató hidrocloreuro del ácido 2-nitro-4-piperidín-1-ilmetil-benzoico (440 mg, 1,46 mmol) con cloruro de tionilo (5 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. El exceso de reactivo se retiró por evaporación, seguido de evaporación en tolueno (2 x 5 ml). El sólido se secó adicionalmente al vacío. El cloruro de ácido se trató con piridina seca (7 ml), se enfrió a 4 °C y se añadió con 5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-ilamina (315 mg, 1,22 mmol) en piridina seca (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, con agitación. Después de agitar durante unas pocas horas, la reacción se agitó a 0 °C durante una noche. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), el pH se ajustó a 9 con NH₄OH concentrado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (DCM: MeOH, 95:5) proporcionando 266 mg del compuesto del título con un rendimiento de 43 %.

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,54 (s a, 6H) 2,39 (s a, 4H) 3,61 (s, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,92 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,26 - 7,29 (m, 1H) 7,44 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,79 (s, 2H) 8,04 (s, 1H) 11,01 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-nitrobenzamida**

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,24 (s, 3H) 2,60 (t, *J*=5,67 Hz, 2H) 3,26 (s, 3H) 3,50 (t, *J*=5,73 Hz, 2H) 3,70 (s, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,96, (d, *J*=6,70 Hz, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,24 - 7,30 (m, 1H) 7,44 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,80 (s, 2H) 8,07 (s, 1H) 11,02 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida**

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,75 (s a, 4H) 2,46 - 2,56 (m, 4H) 3,77 (s a, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,96 (d, *J*=6,58 Hz, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,25 - 7,30 (m, 1H) 7,44 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,80 (s, 2H) 8,05 (s, 1H) 11,02 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

5 ***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrobenzamida**

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,40 - 2,46 (m, 4H) 3,60 - 3,65 (m, 4H) 3,66 (s, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,90 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 7,24 - 7,29 (m, 1H) 7,44 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,81 (s, 2H) 8,07 (s, 1H) 11,02 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

4-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-nitrobenzamida

10 ESI (+) MS: *m/z* 478 (MH⁺).

Conversión 4**Preparación de 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil benzamida**

15 Se suspendió *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-nitro-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida (255 mg, 0,505 mmol) en DCM (7 ml) y se trató con *n*Bu₄NCl (95 mg, 0,343 mmol). Se añadió gota a gota Na₂S₂O₄ (659 mg, 3,029 mmol) en agua (3,4 ml) con agitación. Después de 2 horas, los volátiles se retiraron por evaporación, un sólido se retiró por filtración de la fase acuosa y se secó al vacío. El sólido se trató con HCl 4 N en dioxano (12 ml) y después el disolvente se retiró por evaporación. El sólido se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con K₂CO₃ acuoso y después con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio y de la retirada del disolvente, se obtuvieron 248 mg del compuesto del título con un rendimiento mayor al cuantitativo. El material en bruto se empleó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20

ESI (+) MS: *m/z* 476 (MH⁺).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil-benzamida

ESI (+) MS: *m/z* 480 (MH⁺).

25 **2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida**

ESI (+) MS: *m/z* 462 (MH⁺).

2-Amino-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)-benzamida

ESI (+) MS: *m/z* 478 (MH⁺).

2-Amino-4-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-benzamida

30 ESI (+) MS: *m/z* 448 (MH⁺).

Ejemplo 13**Preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzoato de *terc*-butilo**

35 Se disolvió 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,15 mmol) en dioxano seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*-metilpiperidona (0,72 g, 6,18 mmol, 1,2 eq.), seguido de ácido trifluoroacético (1,03 ml, 13,39 mmol, 2,6 equiv.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,72 g, 7,73 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Durante este tiempo se añadieron porciones extra de *N*-metilpiperidona (0,5 ml, 0,75 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,72 g, 7,73 mmol, 1,5 eq.). Después se añadió una solución acuosa saturada de NaHO₃ y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hidróxido de amonio a 10 % hasta pH 10 y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/ NH₃ a 7 % en MeOH, 90:8:2) se obtuvieron 1,025 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento de 51 %).

40

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,36 - 1,47 (m, 2H) 1,50 (s, 9H) 1,88 - 1,98 (m, 2H) 2,09 - 2,16 (m, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,38 - 2,44 (m, 4H) 2,59 - 2,68 (m, 2H) 3,20 - 3,26 (m, 4H) 3,37 - 3,50 (m, 1H) 6,01 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 6,18 (dd, *J*=9,08, 2,26 Hz, 1H) 7,56 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 7,68 (d, *J*=7,56 Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

4-[[2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo

5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,19 (t, *J*=7,50 Hz, 3H) 1,24 - 1,34 (m, 2H) 1,50 (s, 9H) 1,89 - 2,00 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,39 - 2,45 (m, 4H) 3,03 - 3,16 (m, 2H) 3,20 - 3,29 (m, 4H) 3,66 - 3,76 (m, 1H) 3,80 - 3,90 (m, 2H) 4,05 (c, *J*=7,07 Hz, 2H) 6,07 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,20 (dd, *J*=9,15, 2,19 Hz, 1H) 7,57 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 7,70 (d, *J*=7,93 Hz, 1H)

Preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *tert*-butilo

10 Se disolvió 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzoato de *tert*-butilo (1,02 g, 2,625 mmol) en diclorometano seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,548 ml, 3,938 mmol, 1,5 eq.), seguido de anhídrido trifluoroacético (0,445 ml, 3,15 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar 1,18 g de producto en bruto (rendimiento de 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 0,93 - 1,07 (m, 2H) 1,45 (s, 9H) 1,48 - 1,64 (m, 2H) 1,85 - 2,05 (m, 2H) 2,11 (s, 3H) 2,23 (s, 3H) 2,41 - 2,47 (m, 4H) 2,66 - 2,87 (m, 2H) 3,27 - 3,35 (m, 4H) 4,10 - 4,26 (m, 1H) 6,78 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 7,05 (dd, *J*=9,02, 2,56 Hz, 1H) 7,81 (d, *J*=9,02 Hz, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

4-[[2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo

20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 0,77 - 0,93 (m, 1H) 1,13 (t, *J*=7,07 Hz, 3H) 1,34 - 1,44 (m, 1H) 1,46 (s, 9H) 1,56 - 1,63 (m, 1H) 2,01 - 2,10 (m, 1H) 2,22 (s, 3H) 2,40 - 2,44 (m, 4H) 2,78 - 2,97 (m, 2H) 3,27 - 3,36 (m, 4H) 3,91 - 4,06 (m, 2H) 3,94 - 4,01 (m, 2H) 4,37 - 4,47 (m, 1H) 6,78 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 7,04 (dd, *J*=9,02, 2,56 Hz, 1H) 7,81 (d, *J*=9,02 Hz, 1H)

Preparación de dihidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoico

25 Se disolvió 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *tert*-butilo (1,18 g, 2,435 mmol) en diclorometano seco (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió en porciones una solución 4 M de HCl en dioxano (9,1 ml, 36,4 mmol, 15 eq.) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se formó un sólido pegajoso. Después se añadieron 5 equivalentes más de HCl y la mezcla se agitó durante 2 horas más. El sólido se filtró, se lavó con DCM (10 ml) y dietil éter (10 ml) y se secó al vacío a 60 °C durante 2 horas. Se obtuvieron 1,06 g del compuesto del título en forma de un polvo de color beige (rendimiento de 87 %).

30 ESI (+) MS: *m/z* 429 (MH⁺).

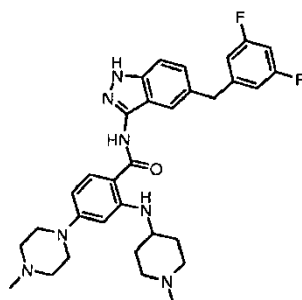
Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

Hidrocloruro del ácido 2-[[1-(*etoxicarbonil*)piperidin-4-il](trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 0,83 - 0,98 (m, 1H) 1,13 (t, *J*=7,01 Hz, 3H) 1,34 - 1,47 (m, 1H) 1,63 (d, *J*=10,85 Hz, 1H) 2,04 (d, *J*=13,66 Hz, 1H) 2,84 (s, 3H) 2,88 (m, 2H) 3,16 (m, 4H) 3,52 (m, 2H) 3,94 - 4,02 (m, 2H) 4,05 (m, 4H) 4,34 - 4,48 (m, 1H) 6,96 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 7,11 (dd, *J*=8,90, 2,56 Hz, 1H) 7,91 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 10,26 (s a, 1H) 12,79 (s a, 1H)

Etapa i'

40 **Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-fenilo] comp. 13**

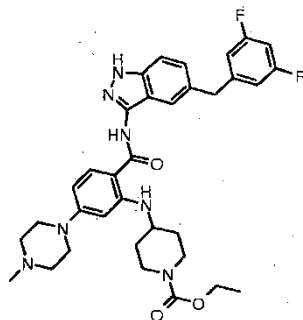


Se suspendió hidrocloreto del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoico (251 mg, 0,501 mmol, 1,3 eq.) en THF seco (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de tionilo (0,365 ml, 1,0 mmol, 2,6 eq.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con tolueno, se evaporó de nuevo a sequedad y después se dejó durante 2 horas a temperatura ambiente al alto vacío. Después, el cloruro de ácido se suspendió en piridina seca (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de 5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-amino (100 mg, 0,386 mmol, 1 eq.) en piridina seca (1,2 ml) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y se dejó a 4 °C durante una noche. Después se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se basificó hasta pH 10 con hidróxido de amonio a 30 % y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para dar 290 mg de la trifluoroacetamida en bruto. El producto se disolvió en metanol (7 ml), se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmol, 24 eq.) y la solución se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ a 7 % en MeOH, 83:17:1). Después, el producto se suspendió en dietil éter (1 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío durante 3 horas. Se obtuvieron 153 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (rendimiento de 69 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,33 - 1,50 (m, 2H) 1,92 (dd, *J*=9,51,4,02 Hz, 2H) 2,18 (s a, 3H) 2,21 (s a, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,44 (t, *J*=4,60 Hz, 4H) 2,61 (s a, 2H) 3,25 (t, *J*=4,90 Hz, 4H) 3,41 - 3,52 (m, 1H) 4,04 (s, 2H) 6,08 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 6,22 (dd, *J*=8,96, 2,13 Hz, 1H) 6,98 (m, 3H) 7,24 (dd, *J*=8,65, 1,46 Hz, 1H) 7,40 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,78 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,26 (d, *J*=7,44 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

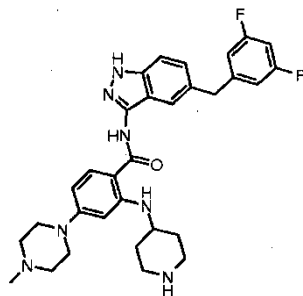
Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

4-[[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]amino)-fenilo] comp. 138



RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,17 (t, *J*=7,07 Hz, 3H) 1,21 - 1,34 (m, 2H) 1,87 - 1,98 (m, 2H) 2,26 (s a, 3H) 2,45 - 2,49 (m, 4H) 3,07 - 3,21 (m, 2H) 3,25 - 3,35 (m, 4H) 3,64 - 3,73 (m, 1H) 3,76 (ddd, *J*=13,57, 4,18, 3,96 Hz, 2H) 4,02 (c, *J*=7,03 Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,15 (d, *J*=2,10 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=9,11, 2,10 Hz, 1H) 6,92 - 7,05 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,57, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,57 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,80 (d, *J*=9,11 Hz, 1H) 8,31 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

Preparación de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(piperidin-4-il)amino]-fenilo] comp. 139



Se disolvió 4-[[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo (198 mg, 0,313 mmol) en HBr acuoso a 62 % (4 ml) en un tubo de Pyrex con tapón de rosca y se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con agua e hidróxido de amonio a 30 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH/ NH₃ a 7 % en MeOH, 80:10:10) se obtuvieron 127 mg de producto puro (rendimiento de 72 %). El producto se suspendió con acetato de etilo, se filtró, se lavó con n-hexano y se secó

a 45 °C a alto vacío durante 3 horas para dar 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,16 - 1,31 (m, J=12,50, 10,20, 10,20, 3,66 Hz, 2H) 1,89 (c d, J=12,50, 3,40 Hz, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,43 (t, J=4,76 Hz, 4H) 2,63 (ddd, J=12,59, 10,27, 2,62 Hz, 2H) 2,92 (dt, J=12,53, 3,92 Hz, 2H) 3,25 (t, J=4,63 Hz, 4H) 3,46 - 3,57 (m, 1H) 4,04 (s, 2H) 6,09 (d, J=2,07 Hz, 1H) 6,22 (dd, J=9,02, 2,07 Hz, 1H) 6,93 - 7,04 (m, 3H) 7,24 (dd, J=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,66 Hz, 1H) 7,48 (s a, 1H) 7,78 (d, J=9,02 Hz, 1H) 8,24 (d, J=7,80 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,62 (s, 1H).

Ejemplo 14

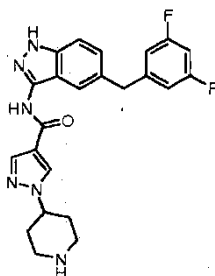
Preparación de ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico

10 Una mezcla de 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (700 mg, 5 mmol) y NaH a 60 % (6 mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 1 hora en DMF seca (15 ml). Se añadió 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,53 g, 5,5 mmol) disuelto en 4 ml de DMF seca y la solución resultante se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo (x3) con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y agua (5 ml) y se añadió KOH (1,12 g, 20 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 24 horas, después los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió con AcOEt y una solución a 5 % de KHSO₄. La fase acuosa se extrajo con EtOAc varias veces. Las fases orgánicas recogidas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, proporcionando 600 mg del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,42 (s, 9H) 1,73 - 1,87 (m, 2H) 1,96 - 2,03 (m, 2H) 2,82 - 2,99 (m, 2H) 4,04 (d, J=12,93 Hz, 2H) 4,34 - 4,47 (m, 1H) 7,81 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 12,26 (s a, 1H)

20 Etapa i'

Preparación de hidrocloreto de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida [(Ia), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol] comp. 102



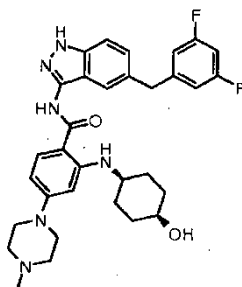
25 Se agitaron ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (134 mg, 0,45 mmol) y cloruro de oxalilo (0,6 mmol) en DCM seco (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en piridina seca (5 ml) a 0 °C. Una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-ilamina (100 mg, 0,38 mmol) en piridina seca (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. Después de 1 hora, la reacción se inactivó con una solución de NH₃Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH/NH₃ 5 N en MeOH = 1000/50/1) proporcionando 87 mg del derivado protegido con Boc que se disolvió en 2 ml de dioxano y se trató con 0,4 ml de HCl 4 M en dioxano. Los volátiles se evaporaron proporcionando 65 mg del compuesto del título.

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,10 - 2,23 (m, 2H) 2,22 - 2,31 (m, 2H) 3,03 - 3,19 (m, 2H) 3,32 - 3,49 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,54 - 4,63 (m, 1H) 6,92 - 6,98 (m, 2H) 6,98 - 7,05 (m, 1H) 7,25 (dd, J=8,59, 1,65 Hz, 1H) 7,40 - 7,44 (m, 1H) 7,63 (d, J=0,61 Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,65 - 8,77 (m, 1H) 8,82 - 8,96 (m, 1H) 10,44 (s, 1H) 12,71 (s a, 1H)

Ejemplo 15

Etapa i'

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)amino]-fenilo] comp. 103

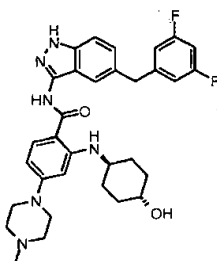


Se agitaron hidrócloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*cis*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil)(trifluoroacetil)amino]benzoico (1,03 g, 1,94 mmol) y cloruro de oxalilo (3,88 mmol) en DCM seco (20 ml) y unas pocas gotas de DMF seca a 0 °C, se dejó que la temperatura alcanzara temperatura ambiente en 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en piridina seca (25 ml) a 0 °C. Una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-ilamina (387 mg, 1,49 mmol) en piridina seca (6 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. Se dejó que la temperatura alcanzara temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/AcOEt/EtOH = 100/10/15). El derivado así obtenido se disolvió en MeOH (200 ml) y agua (20 ml) y se trató a 60 °C don hidrato de LiOH (160 mg, 3,8 mmol) durante 4 horas. Se evaporó MeOH y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH/NH₃ 5 N en MeOH = 100/10/2) proporcionando 233 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,41 - 1,70 (m, 8H) 2,24 (s, 3H) 2,45 (s, 4H) 3,22 - 3,29 (m, 4H) 3,58 (d, *J*=10,61 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,43 (d, *J*=3,78 Hz, 1H) 6,09 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 6,22 (dd, *J*=8,96, 2,13 Hz, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,65, 1,58 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,79 (d, *J*=9,14 Hz, 1H) 8,39 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvo el siguiente compuesto:

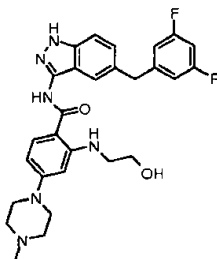
N-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]-fenilo] comp. 104



RMN ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,10 - 1,22 (m, 2H) 1,29 - 1,41 (m, 2H) 1,78 - 1,83 (m, 2H) 1,94 - 2,03 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,42 - 2,48 (m, 4H) 3,23 - 3,28 (m, 4H) 3,34 - 3,42 (m, 1H) 3,43 - 3,52 (m, 1H) 4,04 (s, 2H) 4,53 (d, *J*=4,14 Hz, 1H) 6,09 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,21 (dd, *J*=9,02, 2,19 Hz, 1H) 6,95 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,53, 1,58 Hz, 1H) 7,40 (d, *J*=8,53 Hz, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,77 (d, *J*=9,14 Hz, 1H) 8,17 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

Ejemplo 16

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(IA), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-fenilo] comp. 105



5

Se disolvió 2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (126 mg, 0,2 mmol) en THF seco (3 ml) y se añadió TBAF 1 M en THF (0,24 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/ EtOH/NH₃ 5N en MeOH = 85/15/1) proporcionando 83 mg del compuesto del título.

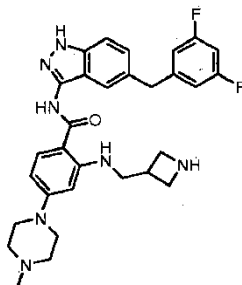
10

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,34 (s a, 3H) 2,51 - 2,65 (m, 4H) 3,20 (c, *J*=5,57 Hz, 2H) 3,25 - 3,36 (m, 4H) 3,60 (c, *J*=5,53 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,74 (t, *J*=5,18 Hz, 1H) 6,09 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=8,90, 2,19 Hz, 1H) 6,94 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,04 (m, 1H) 7,23 (dd, *J*=8,66, 1,58 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,65 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,79 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,22 (t, *J*=5,18 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

15

Ejemplo 17

Preparación de 2-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(IA), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-fenilo] comp. 106



20

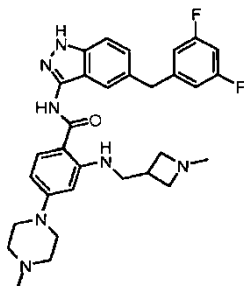
Se disolvió 3-([2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (289 mg, 0,45 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,7 ml). La solución de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con NH₃ acuoso a 10 %. La fase orgánica se evaporó. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó 104 mg del compuesto del título.

25

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,24 (s, 3H) 2,42 - 2,47 (m, 4H) 2,80 - 2,90 (m, 1H) 3,26 - 3,38 (m, 4H) 3,58 (t, *J*=7,86 Hz, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,08 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=8,96, 2,13 Hz, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,98 - 7,04 (m, 1H) 7,25 (dd, *J*=8,65, 1,58 Hz, 1H) 7,39 - 7,43 (m, 1H) 7,49 (d, *J*=0,61 Hz, 1H) 7,80 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 8,16 (t, *J*=5,06 Hz, 1H) 10,07 (s a, 1H) 12,63 (s a, 1H)

30

Preparación de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[[1-(1-metilazetidín-3-il)metil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[[1-metilazetidín-3-ilmetil]amino]-fenilo] comp. 107



- 5 A una solución de 2-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (100 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadieron formaldehído a 37 %p. en agua (0,014 ml, 0,168 mmol), TEA (0,4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0,21 mmol). La mixture se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con diclorometano, se lavó con una sol. acuosa sat. de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 100:10:1 de diclorometano/metanol/NH₃ 5 N en MeOH como eluyente, proporcionando 5 mg del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,26 (s, 3H) 2,47 (s a, 4H) 2,62 (s, 3H) 2,84 - 2,99 (m, 1H) 3,27 - 3,34 (m, 4H) 3,36 - 3,46 (m, 2H) 3,52 - 3,62 (m, 2H) 3,80 - 3,90 (m, 2H) 4,04 (s, 2H) 6,09 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,28 (dd, *J*=9,02, 2,07 Hz, 1H) 6,93 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,05 (m, 1H) 7,25 (dd, *J*=8,59, 1,52 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,65 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,81 (d, *J*=9,14 Hz, 1H) 8,25 (t, *J*=5,49 Hz, 1H) 10,12 (s, 1H) 12,64 (s, 1H).

Ejemplo 18

Preparación del ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

- 20 Se disolvió etil éster del ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (11,2 g, 38 mmol) en 200 ml de etanol a 60 °C y después se añadió NaOH 2 N (40 ml, 80 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió con 200 ml de agua y la mezcla se llevó a pH ácido con HCl 2 N (35 ml). El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con agua abundante y se secó en horno a 40 °C proporcionando el compuesto del título (9,3 g).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,49 (s a, 1H), 8,17 (d a, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 3,90 -3,78 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

25 Preparación de ácido 4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

- 30 A 30 ml de anhídrido trifluoroacético se le añadió ácido 4-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (9,1 g, 34,2 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo (aceite marrón) se trató con 200 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco así formado se filtró, se lavó con agua abundante y se secó en horno a 40 °C proporcionando el compuesto del título (11,8 g).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,52 (s a, 1H), 8,45 (dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,45-3,2 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,14 (m, 1H).

Etapa i'

35 Preparación de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzamida

- 40 Se agitaron ácido 4-nitro-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (3,62 g, 10 mmol) y cloruro de oxalilo (3,8 ml, 30 mmol) en DCM seco (120 ml) y unas pocas gotas de DMF seca a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en piridina seca (50 ml) a 0 °C. Una solución de 5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-ilamina (2 g, 7,72 mmol) en piridina seca (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente durante una noche, después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una sol. acuosa sat. de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 7:3 de AcOEt/Hexano como eluyente, proporcionando 3,9 g del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,38 - 1,57 (m, 2H) 1,65 - 1,74 (m, 1H) 1,91 - 1,98 (m, 1H) 3,25 - 3,44 (m, 2H) 3,70 - 3,78 (m, 1H) 3,87 (dd, $J=11,92, 4,09$ Hz, 1H) 4,04 (s, 2H) 4,47 - 4,58 (m, 1H) 6,98 (d, $J=1,34$ Hz, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,31 (dd, $J=8,68, 1,47$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,56$ Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 8,20 (d, $J=8,56$ Hz, 1H) 8,36 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 8,51 (dd, $J=8,56, 2,08$ Hz, 1H) 11,28 (s, 1H) 12,85 (s, 1H)

5 Conversión 4

Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-amino-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzamida

Una mezcla de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-nitro-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzamida (3,86 g, 6,4 mmol), ciclohexeno (10 ml), dioxano (70 ml) y Pd a 10 %/C (0,42 g) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite lavando cuidadosamente con THF y MeOH. Después de la evaporación de la fase orgánica, la purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de DCM/EtOH) dio 2,75 g del compuesto del título (rendimiento de 82 %).

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,29 (cd, $J=12,28, 4,63$ Hz, 1H) 1,56 (cd, $J=12,19, 4,51$ Hz, 1H) 1,62 (ddd, $J=12,93, 3,47, 2,01$ Hz, 1H) 1,84 (ddd, $J=12,47, 3,93, 2,01$ Hz, 1H) 3,33 (m, 2H) 3,77 (dd, $J=11,58, 4,39$ Hz, 1H) 3,88 (dd, $J=11,65, 4,33$ Hz, 1H) 4,00 (s, 2H) 4,43 (tt, $J=11,93, 3,86$ Hz, 1H) 5,96 (s, 2H) 6,50 (d, $J=2,32$ Hz, 1H) 6,68 (dd, $J=8,47, 2,26$ Hz, 1H) 6,89 - 6,97 (m, 2H) 7,01 (tt, $J=9,43, 2,33$ Hz, 1H) 7,25 (dd, 1H) 7,39 (m, 2H) 7,68 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 10,33 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

Conversión 6

Preparación de 3-[[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil]amino]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-amino-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzamida (240 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron 3-formilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (116 mg, 0,63 mmol), ácido trifluoroacético (0,32 ml) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (165 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con diclorometano, se lavó con una sol. sat. de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad.

ESI (+) MS: m/z 743 (MH^+).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvo el siguiente compuesto:

30 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzamida

ESI (+) MS: m/z 671 (MH^+).

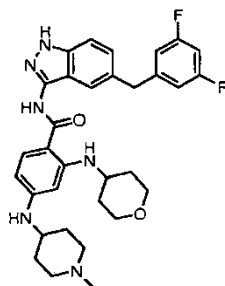
Preparación de 3-[[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]amino]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 3-[[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil]amino]metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (760 mg, 1,02 mmol) en MeOH (12 ml) y TEA (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad.

ESI (+) MS: m/z 647 (MH^+).

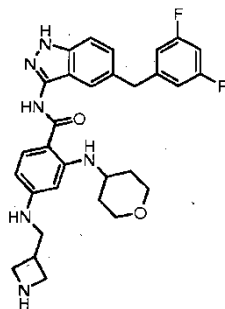
Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvo el siguiente compuesto:

40 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]-fenilo] comp. 108



RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,28 - 1,50 (m, 4H) 1,80 - 1,99 (m, 4H) 2,06 (t, $J=12,54$ Hz, 2H) 2,19 (s, 3H) 2,75 (d, $J=12,19$ Hz, 2H) 3,40 (m, 1H) 3,45 (ddd, $J=11,83, 10,12, 2,32$ Hz, 2H) 3,83 (dt, $J=11,68, 3,86$ Hz, 2H) 4,03 (s, 2H) 5,87 (d, $J=1,71$ Hz, 1H) 5,90 (dd, $J=8,78, 1,95$ Hz, 1H) 5,93 (d, $J=7,93$ Hz, 1H) 5,95 (s, 1H) 6,98 (m, 3H) 7,24 (dd, $J=8,66, 1,59$ Hz, 1H) 7,39 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,69 (d, $J=8,90$ Hz, 1H) 8,30 (d, $J=7,44$ Hz, 1H) 9,88 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

Preparación de 4-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]fenilo] comp. 109



Se disolvió 3-({[4-([5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoyl)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]amino}metil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (738 mg, 1,1 mmol) en DCM (12 ml) y se añadió TFA (3 ml). La solución de reacción resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se extrajo con NH_3 acuoso a 10 %. La fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. La purificación de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol/ NH_3 5 N en MeOH, 70:30:1, como eluyente, proporcionó 150 mg del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1,30 - 1,42 (m, 2H) 1,87 - 2,00 (m, 2H) 2,77 - 2,88 (m, 1H) 3,24 - 3,33 (m, 4H) 3,42 - 3,53 (m, 2H) 3,53 - 3,60 (m, 3H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 5,86 (s, 1H) 5,90 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 6,07 - 6,13 (m, 1H) 6,95 - 7,04 (m, 3H) 7,25 (dd, $J=8,60, 1,52$ Hz, 1H) 7,40 (d, $J=8,66$ Hz, 1H) 7,48 (s, 1H) 7,70 (d, $J=8,78$ Hz, 1H) 8,35 (d, $J=7,19$ Hz, 1H) 9,90 (s, 1H) 12,59 (s, 1H).

Ejemplo 19

Etapa i'

Preparación de 2,6-dicloro-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]piridin-3-carboxamida

Se calentaron ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico (480 mg, 2,5 mmol) y cloruro de tionilo (0,28 ml, 3,75 mmol) en tolueno seco (120 ml) y unas pocas gotas de DMF seca a 90 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en piridina seca (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-ilamina (518 mg, 2 mmol) en piridina seca (7 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente durante una noche, después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una sol. acuosa sat. de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 100:4 de DCM/EtOH como eluyente, proporcionando 300 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 4,09 (s, 2H) 6,93 - 7,01 (m, 2H) 7,04 (tt, $J=9,39, 2,32$ Hz, 1H) 7,29 (dd, $J=8,54, 1,34$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,54$ Hz, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,75 (d, $J=8,05$ Hz, 1H) 8,24 (d, $J=7,93$ Hz, 1H) 11,04 (s, 1H) 12,80 (s, 1H)

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvo el siguiente compuesto:

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida

RMN de ^1H (400 MHz), δ (ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 4,07 (s, 2H) 6,93 - 6,99 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,28 (dd, $J=8,66, 1,46$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J=8,41$ Hz, 1H) 7,68 (s, 1H) 8,12 - 8,23 (m, 1H) 8,68 (s, 1H) 10,78 (s, 1H) 12,81 (s, 1H)

Preparación de 6-cloro-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-3-carboxamida

Una solución de 2,6-dicloro-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]piridin-3-carboxamida (80 mg, 0,18 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 100 °C durante 24 horas en presencia de DIPEA (0,1 ml, 0,55 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina. (28 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice usando 95:5 de DCM/EtOH como eluyente, proporcionando 57 mg del compuesto del título.

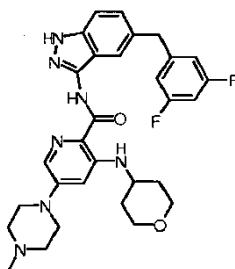
5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,37 - 1,52 (m, 2H) 1,94 (dd, *J*=13,05, 2,80 Hz, 2H) 3,47 (td, *J*=11,16, 2,19 Hz, 2H) 3,80 - 3,87 (m, 2H) 4,06 (s, 2H) 4,07 - 4,15 (m, 1H) 6,73 (d, *J*=8,05 Hz, 1H) 6,93 - 7,07 (m, 3H) 7,28 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,44 (dd, *J*=8,54, 0,49 Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 8,29 (d, *J*=8,17 Hz, 1H) 8,60 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 10,74 (s, 1H) 12,79 (s, 1H)

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvo el siguiente compuesto:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-fluoro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-2-carboxamida**

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,34 - 1,52 (m, 2H) 1,95 (d, *J*=10,36 Hz, 2H) 3,45 - 3,54 (m, 2H) 3,68 - 3,77 (m, 1H) 3,82 - 3,89 (m, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,97 - 7,05 (m, 3H) 7,28 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,37 (dd, *J*=12,44, 2,32 Hz, 1H) 7,43 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,88 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 8,55 (d, *J*=6,95 Hz, 1H) 10,46 (s, 1H) 12,76 (s, 1H)

15 **Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-2-carboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridina] comp. 113**

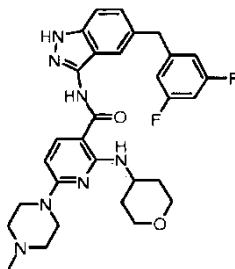


20 Una solución de *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-fluoro-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-2-carboxamida (925 mg, 1,92 mmol) y *N*-metilpiperazina (20 ml) se agitó a 60 °C durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 100:5:0.5 de DCM/EtOH/ NH₃ 5 N en MeOH como eluyente, proporcionando 600 mg del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,34 - 1,47 (m, 2H) 1,92 - 2,00 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,44 - 2,49 (m, 4H) 3,34 - 3,40 (m, 4H) 3,48 - 3,56 (m, 2H) 3,72 - 3,81 (m, 1H) 3,82 - 3,88 (m, 2H) 4,07 (s, 2H) 6,54 (d, *J*=2,20 Hz, 1H) 6,95 - 7,07 (m, 3H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,73 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 8,32 (d, *J*=8,05 Hz, 1H) 10,19 (s, 1H) 12,66 (s, 1H)

Operando de forma similar se obtuvo el siguiente compuesto:

***N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-3-carboxamida [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridina] comp. 114**



30 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,35 - 1,47 (m, 2H) 1,90 - 2,00 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,36 - 2,40 (m, 4H) 3,41 - 3,51 (m, 2H) 3,57 - 3,63 (m, 4H) 3,78 - 3,88 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 4,06 - 4,11 (m, 1H) 6,10 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 6,96 - 7,05 (m, 3H) 7,25 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 8,10 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,73 (d, *J*=6,95 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,63 (s, 1H).

35

Ejemplo 20**Etapa v****Preparación de 4-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo***

5 A una solución de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (71,7 mg, 0,131 mmol) en diclorometano anhidro (3,0 ml) y trietilamina (0,052 ml, 38,1 mg, 0,377 mmol) se le añadió dicarbonato de di-*terc-butilo* (34,5 mg, 0,157 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mixture se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,28 - 1,41 (m, 2H) 1,44 (s, 9H) 1,90 - 1,99 (m, 2H) 3,24 - 3,30 (m, 4H) 3,46 (d, *J*=4,88 Hz, 4H) 3,48 - 3,54 (m, 2H) 3,64 - 3,74 (m, 1H) 3,79 - 3,86 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,16 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=8,90, 2,19 Hz, 1H) 6,95 - 7,04 (m, 3H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,46 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,82 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,29 (d, *J*=7,44 Hz, 1H) 10,10 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

Preparación de 5-(3,5-difluorobencil)-3-([4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo

15 A una solución de 4-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,013 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,0 ml) mantenida a -50 °C en una atmósfera de argón se le añadió una solución 1 M de LiHMDS en tetrahidrofurano anhidro (0,015 ml). Después de agitar a esa temperatura durante 5 minutos se añadió clorocarbonato de etilo (0,002 ml, 1,63 mg, 0,015 mmol). Después de 30 minutos a -50 °C la reacción se completó. Después de diluir con diclorometano, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de diluir con diclorometano, la solución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de diclorometano/metanol y 0,5 % de ac. NH₄OH a 33 %, proporcionando el compuesto del título.

20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,30 - 1,38 (m, 2H) 1,40 (t, *J*=7,13 Hz, 3H) 1,90 - 1,99 (m, 2H) 2,79 - 2,86 (m, 4H) 3,18 - 3,23 (m, 4H) 3,47 - 3,54 (m, 2H) 3,63 - 3,76 (m, 1H) 3,79 - 3,86 (m, 2H) 4,11 (s, 2H) 4,48 (c, *J*=7,15 Hz, 2H) 6,11 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J*=9,15, 2,19 Hz, 1H) 6,97 - 7,07 (m, 3H) 7,55 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,67 (d, *J*=0,73 Hz, 1H) 7,80 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,07 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 8,24 (d, *J*=7,56 Hz, 1H) 10,65 (s a, 1H)

Preparación de 4-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]piperazin-1-carboxilato de 1-(acetiloxi)etilo

35 A una solución de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida en cloroformo (5,0 ml), enfriada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (21,4 mg, 0,1 mmol) y (1-cloroetil)cloroformiato (0,011 ml, 14,3 mg, 0,1 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 ml), salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se disolvió en ácido acético glacial (2,0 ml), se añadió acetato de mercurio (II) (31,9 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de retirar el disolvente, el material en bruto se recogió con diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 x 3 ml), salmuera (3 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para producir 50 mg de una espuma amarillenta que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y 0,5 % de NH₄OH ac. a 33 %, proporcionando 35 mg del compuesto del título.

40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,29 - 1,42 (m, 2H) 1,46 (d, *J*=5,49 Hz, 3H) 1,90 - 1,98 (m, 2H) 2,03 - 2,06 (m, 3H) 3,30 - 3,50 (m, 8H) 3,45 - 3,52 (m, 2H) 3,64 - 3,74 (m, 1H) 3,79 - 3,86 (m, 2H) 4,05 (s, 2H) 6,16 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=0,02, 2,07 Hz, 1H) 6,67 - 6,73 (m, 1H) 6,94 - 7,05 (m, 3H) 7,26 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 7,49 (s, 1H) 7,82 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 8,30 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,11 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

Preparación de 5-(3,5-difluorobencil)-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo [(XXVII), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-difluorofenilo, Ar=4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenilo, PG=etoxicarbonilo] comp. 140

50 A una solución de *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida (200 mg, 0,356 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (9 ml) mantenida a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de LiHMDS en tetrahidrofurano anhidro (0,374 ml). Después de agitar a esa temperatura durante 5 minutos, se añadió cloroformiato de etilo (0,036 ml, 0,374 mmol). Después de 1 hora a -50 °C, la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua/EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de

silíce, eluyendo con 100:5 de DCM/etanol, para proporcionar 140 mg (rendimiento de 62 %) del compuesto del título.

5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,39 (t, *J*=7,07 Hz, 3H) 2,25 (s a, 3H) 2,46 (s a, 4H) 3,50 (ddd, *J*=11,83, 10,06, 2,26 Hz, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 1H) 3,81 (dt, *J*=11,61, 3,76 Hz, 2H) 4,10 (s, 2H) 4,47 (c, *J*=7,15 Hz, 2H) 6,13 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J*=9,08, 2,13 Hz, 1H) 7,54 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,66 (dd, *J*=1,46, 0,73 Hz, 1H) 7,80 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,07 (d, *J*=8,66 Hz, 1H) 8,24 (d, *J*=7,68 Hz, 1H) 10,65 (s, 1H)

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

5-(3,5-difluorobencil)-3-([4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de 2-metoxietilo

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,30 - 1,43 (m, 2H) 1,90 - 2,00 (m, 2H) 2,26 (s a, 3H) 2,47 (s a, 4H) 3,27 - 3,33 (m, 7H) 3,46 - 3,55 (m, 2H) 3,67 - 3,74 (m, 3H) 3,79 - 3,85 (m, 2H) 4,11 (s, 2H) 4,54 - 4,59 (m, 2H) 6,14 (d, *J*=1,71 Hz, 1H) 6,26 (dd, *J*=9,02, 2,19 Hz, 1H) 6,97 - 7,09 (m, 3H) 7,56 (dd, *J*=8,72, 1,52 Hz, 1H) 7,67 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 7,81 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,07 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 8,25 (d, *J*=7,56 Hz, 1H) 10,68 (s, 1H)

5-(3,5-difluorobencil)-3-([4-(4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,22 (t, *J*=7,07 Hz, 3H) 1,30 - 1,38 (m, 2H) 1,40 (t, *J*=7,07 Hz, 3H) 1,90 - 2,00 (m, 2H) 3,48 - 3,54 (m, 2H) 3,71 (d, 1H) 3,78 - 3,86 (m, 2H) 4,05 - 4,10 (m, 2H) 4,11 (s, 2H) 4,48 (c, *J*=7,03 Hz, 2H) 6,15 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 6,26 (dd, *J*=9,15, 2,19 Hz, 1H) 6,95 - 7,07 (m, 2H) 7,55 (dd, *J*=8,66, 1,59 Hz, 1H) 7,67 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 7,83 (d, *J*=9,15 Hz, 1H) 8,08 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 8,25 (d, *J*=7,80 Hz, 1H) 10,68 (s, 1H)

Ejemplo 21

20 **Preparación del terc-butil éster del ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico**

25 Una solución de ácido 4-fluoro-2-nitro benzoico (10 g, 54 mmol), (Boc)₂O (2 eq., 23,6 g, 108 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (0,3 eq., 1,98 g, 16,2 mmol) en terc-butanol (100 ml) y diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con HCl 1 N (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 8,04 (dd, *J* = 8,47 2,50 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,66, 5,37 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,66, 8,17, 2,56 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Preparación del terc-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico

30 Una solución del terc-butil éster del ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico (13 g, 54 mmol) y *N*-metilpiperazina (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se mantuvo con agitación magnética durante 20 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó cuidadosamente con agua y se secó a vacío a 40 °C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (16,4, rendimiento de 94 %) y se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,69 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*₁ = 8,90 Hz, *J*₂ = 2,56 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

terc-Butil éster del ácido 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-nitro-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (m, 2H).

terc-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,44 (s, 9H) 1,85 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,43 (m, 2H) 2,60 (m, 2H) 3,51 (t,

2H) 3,60 (t, 2H) 6,91 (dd, J1=9,02 Hz, J2=2,66 Hz, 1H) 7,02 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,64 (d, J=8,90 Hz, 1H)

2-nitro-4-(piperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,46 (m, 9H) 2,81 (m, 4H) 3,33 (m, 4H) 7,12 (dd, J1=8:90 Hz, J2=2,56 Hz, 1H) 7,25 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,65 (d, J=8,90 Hz, 1H)

5 **2-nitro-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: m/z 376 (MH⁺).

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

10 Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (13,3 g, 41,5 mmol), ciclohexeno (45 ml), etanol (300 ml) y Pd a 10 %/C (0,4 g) se agitó a 80 °C durante 7 horas. Se añadió más cantidad de Pd a 10 %/C (0,9 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite lavando cuidadosamente con etanol y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11,5 g, rendimiento de 95 %).

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,47 (d, J=9,0Hz, 1H); 6,40 (s a, 2H), 6,18 (dd, J1=9,0Hz, J2=2,4Hz, 1H), 6,11 (d, J=2,4Hz, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,41 (m,4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

15 Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

***terc*-Butil éster del ácido 2-amino-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzoico**

ESI (+) MS: m/z 294 (MH⁺).

***terc*-Butil éster del ácido 2-amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzoico**

20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,36 (s a, 2H), 5,99 (dd, J1 = 9,0 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,6, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

2-amino-4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzoato de *terc*-butilo

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 1,51 (s, 9H) 3,28 - 3,35 (m, 4H) 3,66 - 3,74 (m, 4H) 6,15 (d, J=2,44,Hz, 1H) 6,21 (dd, J=9,14, 2,44 Hz, 1H) 6,47 (s a, 2H) 7,50 - 7,53 (m, 1H)

2-amino-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]benzoato de *terc*-butilo

25 RMN 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6):1,31 - 1,45 (m, 2H) 1,49 - 1,52 (m, 9H) 1,75 - 1,81 (m, 2H) 2,17 (s, 6H) 2,20 - 2,30 (m, 1H) 2,69 - 2,79 (m, 2H) 3,71 - 3,80 (m, 2H) 6,12 (d, J=2,44 Hz, 1H) 6,18 (dd, J=9,14, 2,44 Hz, 1H) 6,39 (s, 2H) 7,46 (d, J=9,02 Hz, 1H)

2-amino-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 306 (MH⁺).

30 **2-amino-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: m/z 346 (MH⁺).

2-amino-4-(morfolin-4-il)benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 279 (MH⁺).

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico

35 A una solución de *terc*-butil éster del ácido 2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (11,5 g, 39,5 mmol) en diclorometano (340 ml) se le añadió tetrahidro-piran-4-ona (4,5 ml, 49,3 mmol), ácido trifluoroacético (8,2 ml) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (15,57 g, 59,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, con NaOH 0,5 N y con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13,3 g, rendimiento de 90 %).

40 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO- d_6): 7,72 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,1Hz, 1H), 6,20 (dd, J1 = 9,1Hz, J2 = 2,2Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,2Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,26 (t a, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,39 (m, 2H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoicoESI (+) MS: m/z 378 (MH⁺).**terc-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico**

5 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,70 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,18 (s a, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (m, 2H).

2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzoato de terc-butilo

10 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,33 - 1,45 (m, 2H) 1,51 (s, 9H) 1,92 - 2,00 (m, 2H) 3,36 - 3,42 (m, 4H) 3,50 (td, J=11,18, 2,13 Hz, 2H) 3,70 (d, J=3,05 Hz, 5H) 3,82 - 3,89 (m, 2H) 6,10 (d, J=2,32 Hz, 1H) 6,21 (dd, J=9,08, 2,26 Hz, 1H) 7,61 (d, J=9,02 Hz, 1H) 7,73 (d, J=7,68 Hz, 1H)

4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de terc-butiloESI (+) MS: m/z 404 (MH⁺).**4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).15 **4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 430 (MH⁺).**2-(ciclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 374 (MH⁺).**2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de terc-butilo**20 ESI (+) MS: m/z 394 (MH⁺).**2-(bencilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).**4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino)benzoato de terc-butilo**

25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,40 - 1,50 (m, 2H) 1,51 (s, 9H) 1,57 - 1,69 (m, 2H) 1,70 - 1,78 (m, 2H) 1,87 (d, J=14,27 Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,32 - 2,39 (m, 1H) 2,40 - 2,48 (m, 4H) 3,27 (s a, 4H) 3,83 - 3,94 (m, 1H) 6,05 (d, J=1,95 Hz, 1H) 6,20 (dd, J=9,21, 2,26 Hz, 1H) 7,57 (d, J=9,02 Hz, 1H) 8,04 (d, J=8,05 Hz, 1H)

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino)benzoato de terc-butilo

30 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,18 - 1,31 (m, 2H) 1,44 - 1,57 (m, 2H) 1,50 (s, 9H) 1,87 - 1,94 (m, 2H) 2,07 - 2,13 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,28 - 2,38 (m, 1H) 2,44 (s a, 4H) 3,26 (s a, 4H) 3,40 - 3,53 (m, 1H) 6,07 (d, J=2,07 Hz, 1H) 6,18 (dd, J=9,08, 2,26 Hz, 1H) 7,54 - 7,58 (m, 1H) 7,62 (d, J=7,93 Hz, 1H)

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*cis*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil]amino)benzoato de terc-butiloESI (+) MS: m/z 494 (MH⁺).**4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*trans*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil]amino)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 494 (MH⁺).35 **2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 291 (MH⁺).**2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(morfolin-4-il)benzoato de terc-butilo**ESI (+) MS: m/z 376 (MH⁺).

Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-benzoico

A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoico (13,3 g, 35,4 mmol) en diclorometano seco (350 ml), en una atmósfera de argón, a 0 °C, se añadieron trietilamina (7,5 ml, 53,1 mmol) y anhídrido trifluoroacético, (6,5 ml, 46,1 mmol). La mixture se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después se añadió gota a gota agua (350 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/etanol 95:5 como eluyente, proporcionando 12,1 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento de 73 %).

5
10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (J = 2,5 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 6H), 2,49 (m, 4H), 2,26 (s a, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 *terc*-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)-aminol]-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,5-2,35 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 3H), 1,44 (s, 9H).

20 *terc*-Butil éster del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,51-3,32 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,03 (m, 1H).

2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]-4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzoato de *terc*-butilo

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,45 (s, 9H) 1,60 (cd, J=12,21, 4,94 Hz, 2H) 3,73 (t, J=5,12 Hz, 4H) 4,48 (tt, J=11,96, 3,89 Hz, 1H) 6,84 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,07 (dd, J=8,96, 2,62 Hz, 1H) 7,85 (d, J=9,02 Hz, 1H)

4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 500 (MH⁺).

4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

30 ESI (+) MS: m/z 486 (MH⁺).

4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 526 (MH⁺).

2-[ciclohexil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

35 ESI (+) MS: m/z 470 (MH⁺).

2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 490 (MH⁺).

2-[bencil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 478 (MH⁺).

40 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(trifluoroacetil)[*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 538 (MH⁺).

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(trifluoroacetil)[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 538 (MH⁺).

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*cis*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil](trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 590 (MH⁺).

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*trans*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil](trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 590 (MH⁺).

5 **2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: m/z 387 (MH⁺).

2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(morfolin-4-il)benzoato de *terc*-butilo

ESI (+) MS: m/z 472 (MH⁺).

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[fenil(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

10 ESI (+) MS: m/z 464 (MH⁺).

Preparación del trifluoroacetato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

15 Una mezcla del *terc*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (12,1 g, 25,7 mmol), ácido trifluoroacético (48,5 ml) y diclorometano (195 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió con dietil éter y se evaporó de nuevo. El procedimiento se repitió 5 veces, después el sólido se trituró con dietiléter, se filtró y se secó en un horno a 40 °C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (13,4 g).

20 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 12,78 (s a, 1H), 9,74 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,6-3,0 (m, 8H), 2,89 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

25 RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 12,56 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,92 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,9 -3,2 (m, 8H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,08 (m, 1H).

Trifluoroacetato del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

ESI (+) MS: m/z 432 (MH⁺).

30 **Ácido 2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]-4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzoico**

RMN 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,08 (m, J=12,35, 12,24, 12,24, 4,76 Hz, 1 H) 1,47 - 1,55 (m, 1 H) 1,56 - 1,67 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 3,38 - 3,53 (m) 3,73 (t, J=5,12 Hz, 4 H) 3,78 (dd, J=11,52, 4,45 Hz, 1 H) 3,86 (dd, J=11,40, 4,57 Hz, 1 H) 4,46 (tt, J=11,87, 3,98 Hz, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 7,06 (dd, J=8,90, 2,68 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,90 Hz, 1 H) 12,67 (s a, 1 H)

35 **Hidrocloruro del ácido 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico**

RMN de 1H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 4,42 - 4,55 (m, 1H) 6,91 - 6,96 (m, 1H) 7,89 (d, J=9,02 Hz, 1H) 10,14 (s a, 1H) 12,56 (s a, 1H)

Hidrocloruro del ácido 4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico

40 ESI (+) MS: m/z 444 (MH⁺).

Hidrocloruro del ácido 4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico

ESI (+) MS: m/z 470 (MH⁺).

Hidrocloruro del ácido 2-[ciclohexil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoicoESI (+) MS: m/z 414 (MH⁺).**Hidrocloruro del ácido 2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**ESI (+) MS: m/z 434 (MH⁺).**5 Hidrocloruro del ácido 2-[bencil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**ESI (+) MS: m/z 422 (MH⁺).**Trifluoroacetato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(trifluoroacetil)[*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzoico**

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,09 - 1,90 (4m, 8H) 2,36 - 2,46 (m, 1H) 2,88 (s a, 3H) 2,99 - 3,25 (m, 4H) 3,49 (s a, 2H) 3,96 - 4,16 (m, 2H) 4,27 - 4,37 (m, 1H) 7,00 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J*=8,90, 2,44 Hz, 1H) 7,92 (d, *J*=8,90 Hz, 1H) 9,67 (s a, 1H) 12,80 (s, 1H)

Trifluoroacetato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(trifluoroacetil)[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzoicoESI (+) MS: m/z 482 (MH⁺).**15 Hidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*cis*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil)(trifluoroacetil)amino]benzoico**ESI (+) MS: m/z 534 (MH⁺).**Hidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(*trans*-4-[(fenilcarbonil)oxi]ciclohexil)(trifluoroacetil)amino]benzoico**

20 ESI (+) MS: m/z 534 (MH⁺).

Hidrocloruro del ácido 2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]benzoicoESI (+) MS: m/z 331 (MH⁺).**Hidrocloruro del ácido 2-[(1-metilpiperidin-4-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(morfolin-4-il)benzoico**ESI (+) MS: m/z 416 (MH⁺).**25 Hidrocloruro del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[fenil(trifluoroacetil)amino]benzoico**ESI (+) MS: m/z 408 (MH⁺).**Ejemplo 22****Preparación del *terc*-butil éster del ácido 2,4-difluoro-benzoico**

30 A una solución de ácido 2,4-difluorobenzoico (5 g, 31,62 mmol) en una mezcla de diclorometano (100 ml) y *t*-BuOH (50 ml) se le añadieron (Boc)₂O (13,8 g, 63,24 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (1,16 g, 9,49 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con HCl 1 N, una solución saturada de NaHCO₃, agua (3 veces) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (5,70 g, 84 %) como un aceite amarillento.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,91 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).**35 Preparación del *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-((*S*)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzoico**

40 Una mezcla del *terc*-butil éster del ácido 2,4-difluoro-benzoico (30 g, 140,05 mmol) y (*S*)-2-metoxi-1-metil-etilamina (100 ml) se agitó a 65 °C durante 2 días. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces). La fase orgánica se lavó dos veces con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1 de hexano/acetato de etilo). El compuesto del título (33,38 g, 84 %) se obtuvo como un aceite.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,87 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,19 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*₁ = 13,05 Hz, *J*₂ = 2,44 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,40 (d, *J* = 4,76 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,58 Hz, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzoico

5 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,19 Hz, 1H), 6,60 (dd, J₁ = 13,05 Hz, J₂ = 2,44 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,40 (d, J = 4,76 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,58 Hz, 3H).

terc-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-(2-metoxi-etilamino)-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,89 (t, J = 5,00 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,07 Hz, 1H), 6,56 (dd, J₁ = 12,80 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,55 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

4-fluoro-2-[(3-metoxipropil)amino]benzoato de terc-butilo

10 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,51 - 1,53 (m, 9H) 1,76 - 1,85 (m, 2H) 3,18 - 3,23 (m, 2H) 3,25 (s, 3H) 3,38 - 3,44 (m, 2H) 6,32 - 6,39 (m, 1H) 6,49 (dd, J=12,80, 2,44 Hz, 1H) 7,79 (dd, J=8,90, 7,07 Hz, 1H) 7,88 (s a, 1H)

4-fluoro-2-[(2-fluoroetil)amino]benzoato de terc-butilo

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,54 (s, 9H) 3,50 (dd, J=27,00, 5,00 Hz, 2H) 4,63 (dt, J=47,56, 4,88 Hz, 2H) 6,41 (td, J=8,57, 2,50 Hz, 1H) 6,62 (dd, J=12,62, 2,38 Hz, 1H) 7,82 (dd, J=8,90, 7,07 Hz, 1H) 8,05 (t, J=4,82 Hz, 1H)

4-fluoro-2-[(3-fluoropropil)amino]benzoato de terc-butilo

ESI (+) MS: m/z 272 (MH⁺).

4-fluoro-2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]benzoato de terc-butilo

20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,34 (s, 6H) 1,53 (s, 9H) 3,33 (s a, 3H) 3,40 (s, 2H) 6,31 - 6,39 (m, 1H) 6,67 (dd, J=13,29, 2,44 Hz, 1H) 7,82 (dd, J=8,84, 7,38 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H)

Preparación del terc-butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

25 Una solución de terc-butil éster del ácido 4-fluoro-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-benzoico (1,54 g, 5,44 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a 0 ° - 5 °C. Se añadieron trietilamina (1,11 ml, 8,16 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,15 ml, 8,16 mmol). Después de 3 horas a 0 ° - 5 °C, la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (2 g, 99 %).

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 8,07 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

30 Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

terc-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 8,07 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

terc-Butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 8,07 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, J₁ = 9,39 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

4-fluoro-2-[(3-metoxipropil)(trifluoroacetil)amino]benzoato de terc-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,48 (s, 9H) 1,68 - 1,83 (m, 2H) 3,18 (s, 3H) 3,21 - 3,29 (m, 1H) 3,33 - 3,38 (m, 2H) 4,06 - 4,18 (m, 1H) 7,46 - 7,52 (m, 1H) 7,56 (dd, J=9,27, 2,68 Hz, 1H) 8,06 (dd, J=8,84, 6,40 Hz, 1H)

40 **4-fluoro-2-[(2-fluoroetil)(trifluoroacetil)amino]benzoato de terc-butilo**

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,50 (s, 9H) 3,54 - 3,74 (m, 1H) 4,26 - 4,45 (m, 1H) 4,50 - 4,80 (m, 2H) 7,47 - 7,55 (m, 2H) 8,08 (dd, J=9,27, 6,46 Hz, 1H)

4-fluoro-2-[(3-fluoropropil)(trifluoroacetil)amino]benzoato de terc-butilo

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,50 (s, 9H) 1,80 - 2,07 (m, 2H) 3,26 - 3,42 (m, 1H) 4,21 (ddd, J=13,78, 8,90, 6,71 Hz, 1H) 4,42 - 4,60 (m, 2H) 7,48 - 7,55 (m, 1H) 7,60 (dd, J=19,27, 2,44 Hz, 1H) 8,09 (dd, J=8,84, 6,40 Hz,

1H)

4-fluoro-2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,09 (s, 3H) 1,47 (s, 3H) 1,52 (s, 9H) 3,17 (s, 3H) 3,19 (d, *J*=9,75 Hz, 1H) 3,80 (d, *J*=9,63 Hz, 1H) 7,36 (dd, *J*=9,45, 2,62 Hz, 1H) 7,47 (td, *J*=8,41, 2,68 Hz, 1H) 7,93 (dd, *J*=8,78, 6,46 Hz, 1H)

5 **Preparación del *terc*-butil éster del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico**

10 Una solución del *terc*-butil éster del ácido 4-fluoro-2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico (2 g, 5,28 mmol) y *N*-metilpiperazina (5,86 ml, 52,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 60 °C durante 7 días. Después, la solución se evaporó, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (93:7 de diclorometano-metanol). El compuesto del título (2,04 g, 84 %) se obtuvo como un sólido amarillento.

15 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 7,81 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*₁ = 9,15 Hz, *J*₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 7H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (s a, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,83 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

***terc*-Butil éster del ácido 2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico**

20 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 7,81 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*₁ = 9,15 Hz, *J*₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 7H), 2,55 (m, 4H), 2,29 (s a, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,83 (d, 3H).

***terc*-Butil éster del ácido 2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico**

25 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 7,83 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*₁ = 9,02 Hz, *J*₂ = 2,68 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,68 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,44 (t, *J* = 5,12 Hz, 4H), 2,22 (s a, 3H), 1,46 (s, 9H).

***terc*-Butil éster del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico**

30 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,59-3,39 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,19 (s a, 6H), 1,46 (s, 9H).

2-[(3-metoxipropil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

35 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,45 (s, 9H) 1,68 - 1,84 (m, 2H) 2,26 (s a, 3H) 2,44 - 2,60 (m, 4H) 3,12 - 3,23 (m, 1H) 3,18 (s, 3H) 3,25 - 3,48 (m, 6H) 4,08 (d, *J*=22,92 Hz, 1H) 6,92 (d, *J*=2,19 Hz, 1H) 7,02 (dd, *J*=9,02, 2,44 Hz, 1H) 7,81 (d, *J*=9,02 Hz, 1H)

2-[(2-fluoroetil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,46 (s, 9H) 2,22 (s, 3H) 2,43 (t, *J*=4,76 Hz, 4H) 3,25 - 3,31 (m, 4H) 3,41 - 3,59 (m, 1H) 4,27 - 4,46 (m, 1H) 4,46 - 4,78 (m, 2H) 6,90 (d, *J*=2,07 Hz, 1H) 7,05 (dd, *J*=9,02, 2,68 Hz, 1H) 7,83 (d, *J*=9,02 Hz, 1H)

2-[(3-fluoropropil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

40 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,46 (s, 9H) 1,80 - 2,05 (m, 2H) 2,25 (s a, 3H) 2,46 (s a, 4H) 3,18 - 3,37 (m, 5H) 4,10 - 4,24 (m, 1H) 4,38 - 4,60 (m, 2H) 6,95 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 7,04 (dd, *J*=8,96, 2,62 Hz, 1H) 7,84 (d, *J*=9,02 Hz, 1H)

2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo

45 RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,04 (s, 3H) 1,45 (s, 3H) 1,49 (s, 9H) 2,22 (s, 3H) 2,44 (t, *J*=4,94 Hz, 4H) 3,20 (d, *J*=9,51 Hz, 1H) 3,23 (s, 3H) 3,25 - 3,30 (m, 4H) 3,93 (d, *J*=9,51 Hz, 1H) 6,89 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 7,00 (dd, *J*=8,06, 2,62 Hz, 1H) 7,70 (d, *J*=8,90 Hz, 1H)

Preparación del trifluoroacetato del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

A una solución del *terc*-butil éster del ácido 2-[(S)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (2,03 g, 4,42 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,4 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación la solución se evaporó a sequedad proporcionando el compuesto del título como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 12,10 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,15 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (s a, 3H), 0,85 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los siguientes compuestos:

Trifluoroacetato del ácido 2-[(R)-2-metoxi-1-metil-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 12,10 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,15 (dd, J₁ = 8,90 Hz, J₂ = 2,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (s a, 3H), 0,85 (d, 3H).

Trifluoroacetato del ácido 2-[(2-metoxi-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): (mezcla de tautómeros) 12,76 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,10 (dd, J₁ = 8,78 Hz, J₂ = 2,68 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,68 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,86 (s a, 3H).

Hidrocloruro del ácido 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-[(2b-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 12,59 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J₁ = 8,9 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1H), 6,74 (8d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (d a, 6H).

Hidrocloruro del ácido 2-[(3-metoxipropil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,70 - 1,81 (m, 2H) 2,84 (d, J=2,93 Hz, 3H) 3,06 - 3,40 (m, 7H) 3,19 (s, 3H) 3,52 (d, J=10,36 Hz, 2H) 3,96 - 4,06 (m, 1H) 4,09 (s a, 2H) 7,07 (d, J=2,56 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=8,90, 2,68 Hz, 1H) 7,93 (d, J=8,78 Hz, 1H) 10,27 (s a, 1H) 12,76 (s a, 1H)

Hidrocloruro del ácido 2-[(2-fluoroetil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,84 (s a, 3H) 3,04 - 3,30 (m, 4H) 3,47 - 3,56 (m, 2H) 3,54 - 3,67 (m, 1H) 4,06 (d, 2H) 4,18 - 4,40 (m, 1H) 4,46 - 4,79 (m, 2H) 7,07 (d, J=2,19 Hz, 1H) 7,12 (dd, J=8,96, 2,62 Hz, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 10,33 (s a, 1H) 12,83 (s a, 1H)

Trifluoroacetato del ácido 2-[(3-fluoropropil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,82 - 2,02 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 3,14 (m, 5H) 3,44 (m) 4,09 (m, 3H) 4,40 - 4,59 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,95 (d, J=9,15 Hz, 1 H) 9,72 (s a, 1 H) 12,81 (s a, 1 H)

Hidrocloruro del ácido 2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,07 (s, 3H) 1,43 (s, 3H) 2,84 (s, 3H) 3,10 - 3,38 (m, 5H) 3,25 (s, 3H) 3,47 - 3,57 (m, 2H) 3,92 (d, J=9,51 Hz, 1H) 3,95 - 4,02 (m, 2H) 7,00 (d, J=2,44 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=8,84, 2,50 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,78 Hz, 1H) 10,25 (s a, 1H) 12,77 (s a, 1H)

Ejemplo 23**Preparación de 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo**

A una solución de 2-amino-4-(piperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo (7,6 g, 24,7 mmol) en diclorometano (120 ml), se le añadieron trietilamina (13,46 ml, 98,7 mmol) y anhídrido trifluoroacético (6,87 ml, 49,35 mmol). Después de 1 hora, los volátiles se evaporaron y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (3:7 de EtOAc/hexano) proporcionando 9,46 g (rendimiento 95 %) del compuesto del título.

ESI (+) MS: m/z 404 (MH⁺).

Ejemplo 24**Preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(fenilamino)benzoato de *tert*-butilo**

En un tubo Schlenk seco, en una atmósfera de argón, se disolvió 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo (800 mg, 2,745 mmol) en tolueno seco (14 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante unos pocos minutos antes de añadir bromobenceno (0,32 ml, 3,02 mmol, 1,1 eq), Cs₂CO₂ (1,34 g, 4,118 mmol, 1,5 eq), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,069 mmol, 2,5 %mol) y Rac-BINAP (88 mg, 0,137 mmol, 5 %mol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Las sales se filtraron sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/ EtOH/ NH₃ a 7 %, en metanol, 95:5:0.5) para dar 1,13 g del compuesto del título (rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 1,54 (s, 9H) 2,21 (s, 3H) 2,37 - 2,43 (m, 4H) 3,15 - 3,20 (m, 4H) 6,43 (dd, *J*=9,15, 2,44 Hz, 1H) 6,60 (d, *J*=2,44 Hz, 1H) 7,02 - 7,07 (m, 1H) 7,23 - 7,27 (m, 2H) 7,33 - 7,38 (m, 2H) 7,69 (d, *J*=9,02 Hz, 1H) 9,50 (s, 1H)

Ejemplo 25**Preparación de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo**

Se calentaron a 100 °C en DMSO (5 ml) durante 20 horas 2-metoxi-4-fluoro-benzoato de metilo (1,6 g, 9,7 mmol), K₂CO₃ (1,3 g, 9,7 mmol) y *N*-metil piperazina (1,3 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 95:5 de diclorometano/metanol como eluyente, proporcionó 1,7 g (rendimiento 66 %) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,25 (s, 3H) 2,45 (s a, 4H) 3,26 - 3,34 (m, 4H) 3,70 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 6,49 (d, *J*=2,32 Hz, 1H) 6,53 (dd, *J*=8,84, 2,38 Hz, 1H) 7,61 (d, *J*=8,78 Hz, 1H)

Preparación de hidrocloreto del ácido 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

Se calentó 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (1,9 g, 7,2 mmol) a 40 °C en una mezcla de NaOH 2 N (10 ml) y MeOH (10 ml) durante 2 horas. Se evaporó MeOH y la fase acuosa se acidificó a pH = 6 con HCl a 25 % y se extrajo con *n*-BuOH. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad, proporcionando 1,0 g (rendimiento de 61 %) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 2,82 (s a, 3H) 2,99 - 3,31 (m, 4H) 3,47 (s a, 2H) 3,83 (s, 3H) 4,04 (s a, 2H) 6,61 (d, 1H) 6,59 (s, 1H) 7,66 (d, *J*=8,78 Hz, 1H) 10,49 (s a, 1H) 11,91 (s a, 1H)

Ejemplo 26**Preparación del hidrocloreto del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico**

Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoico (16,4 g, 51 mmol), HCl a 37 % (100 ml) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó cuidadosamente con 1,4-dioxano y se secó a vacío a 45 °C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (13,45 g, rendimiento de 87,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 10,27 (s a, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,69 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*₁ = 8,90 Hz, *J*₂ = 2,69 Hz, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,55-3,06 (s a, 6H), 2,83 (s, 3H).

Operando de forma similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

Hidrocloreto del ácido 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzoico

RMN de ¹H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 13,07 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,90 (m, 2H).

Listado de secuencias

<110> Nerviano Medical sciences s.r.l.

5 <120> DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE CINASAS

<130> NMS-030

<150> EP07112881

10 <151> 20-07-2007

<160> 4

<170> PatentIn versión 3.3

15 <210> 1

<211> 76

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

<223> Cebador directo

<400> 1

ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgttccagg ggccccgccg 60

25 gaagcaccag gagctg 76

<210> 2

<211> 57

<212> ADN

30 <213> Artificial

<220>

<223> Cebador inverso

35 <400> 2

ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt tcagggccca ggctggtca tgctatt 57

<210> 3

40 <211> 33

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

45 <223> Cebador directo

<400> 3

ctcggatcca gaaagagaaa taacagcagg ctg 33

50

<210> 4

<211> 36

<212> ADN

<213> Artificial

55

<220>

<223> Cebador inverso

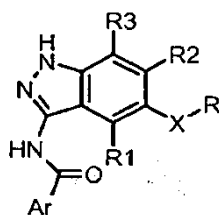
<400> 4

60

ctcggatcct cagcaggctg aagactgggg cagcgg 36

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

5 X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR}')-$ o $-\text{C}(\text{R}'\text{R}'')$, en donde:

R' es alquilo C_1-C_6 y R'' es hidrógeno;

Ar es fenilo, pirazolilo o piridilo,

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,

nitro,

10 COR4,

NR5R6,

OR7,

NHSO₂R10,

un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, y

15 heterociclilo;

en donde:

R4 es NRSR6 o un heterociclilo opcionalmente sustituido adicionalmente;

20 **R5** y **R6** son independientemente hidrógeno, R8R9N-alquilo C_2-C_6 , R8O-alquilo C_2-C_6 , un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo, fenilo, o R5 y R6, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R7 es un heterociclilo o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R8 y **R9** son independientemente un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R10 es un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente;

R es un fenilo o piridilo opcionalmente sustituido;

25 **R1**, **R2** y **R3** son hidrógenos;

o isómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

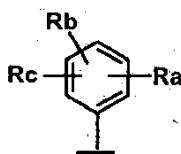
2. Un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 1, en donde:

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR}')-$ o $-\text{C}(\text{R}'\text{R}'')$, en donde R' es alquilo C_1-C_3 .

3. Un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

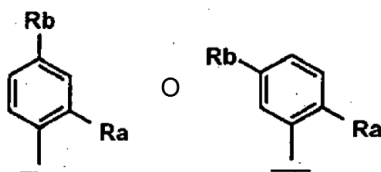
30 X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR}')-$ o $-\text{C}(\text{R}'\text{R}'')$, en donde R' es metilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar es un grupo de fórmula:



en donde Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, COR₄, NR₅R₆, OR₇, NHSO₂R₁₀, un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente o heterociclilo, en donde R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₀ y R son según se ha definido anteriormente.

5. Un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar es un grupo de fórmula:



en donde Ra es hidrógeno, halógeno, nitro o NR₅R₆ y Rb es hidrógeno, nitro, NR₅R₆ u OR₇ en donde R₅, R₆ y R₇ son según se ha definido anteriormente.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 5 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- N*-(5-bencil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 *N*-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida;
- 2-amino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 25 *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2-ciclohexilamino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2-ciclohexilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2-bencilamino-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2-bencilamino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10 *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 *N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;
- [2-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoiil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 25 [2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoiil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- [2-[5-(3-Fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoiil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 [2-[5-(3,5-Fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoiil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol-3-carboxílico;
- N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2-fluoro-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 2-fluoro-*N*-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-nitro-benzamida;
- 2-amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-*N*-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;

- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 5 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoksi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3-etoksi-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 20 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 25 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoksi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoksi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 *N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoksi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazo-1-3-il}-2-(2-metoksi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 *N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

- N*-[5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 *N*-[5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 10 *N*-[5-(3,5-Difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-Difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 15 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 20 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*cis*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida;
- 25 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo-4-carboxamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[[*cis*-4-hidroxiciclohexil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 30 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[[*trans*-4-hidroxiciclohexil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(2-hidroxi-etil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 2-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metilazetidín-3-il)metil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 35 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino]benzamida;
- 4-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(morfolín-4-il)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 40 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-2-carboxamida;

- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-3-carboxamida;
- 1-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)bencil]piperidina;
- 5 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2-metoxietil](metil)amino]metil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 4-(azetidin-1-ilmetil)-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 10 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2*S*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*R*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*S*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
- 15 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*S*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*R*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 20 *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-*N*⁴-metil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 25 *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-[2-(dimetilamino)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- 30 *N*¹-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benceno-1,4-dicarboxamida;
- N*-[5-(2-metil-5-fluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[5-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indazol-3-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;
- N*-[5-bencil-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 4-[[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida;
- 5-(3,5-difluorobencil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]carbonil]amino)-1*H*-indazolo-1-carboxilato de etilo;
- 40 *N*-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1*H*-indazol-3-il]-2-((*S*)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[2*R*]-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida;

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazo1-3-il]-4-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

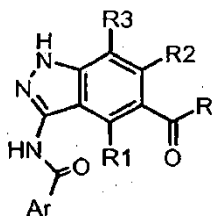
- 5 *N*-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil}benzamida, y
N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6 que es:

N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-benzamida.

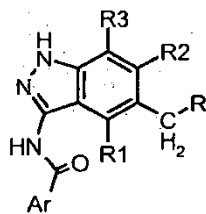
- 10 8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado por que el procedimiento comprende:

i) reducir un compuesto de carbonilo de fórmula (II):

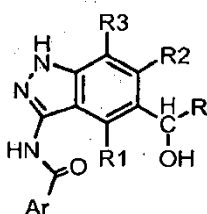


(II)

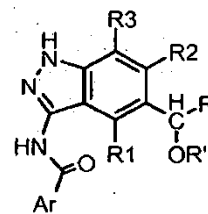
- 15 en donde Ar, R, R1, R2 y R3 son según se han definido en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I_A), (I_B) o (I_C):



(I_A)



(I_B)

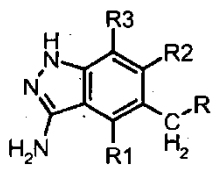


(I_C)

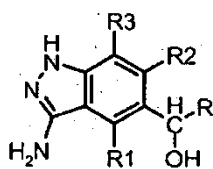
en donde Ar, R, R1, R2, R3 y R' son según se han definido en la reivindicación 1;

o

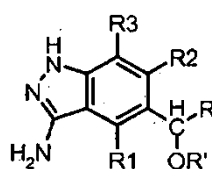
i') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III_A), (III_B), (III_C) o (III_D):



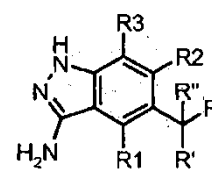
(III_A)



(III_B)



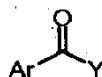
(III_C)



(III_D)

20

en donde R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV):

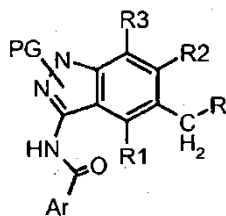


(IV)

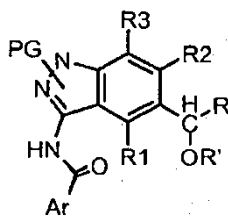
en donde Ar es según se ha definido en la reivindicación 1 e Y representa hidroxilo, o un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, para dar un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en la reivindicación 1;

o

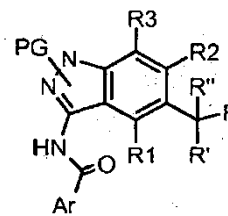
ii) desproteger un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D):



(XXII_A)



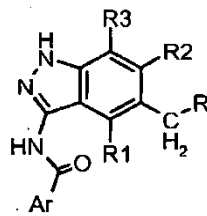
(XXII_C)



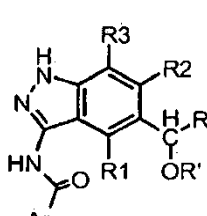
(XXII_D)

5

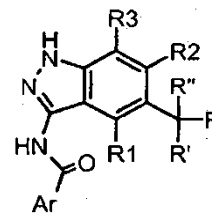
en donde Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' y R'' son según se han definido en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector adecuado, tal como bencilo, p-metoxibencilo o p-dimetoxibencilo o trifenilmetilo, para dar un compuesto de fórmula (I_A), (I_C) o (I_D):



(I_A)



(I_C)



(I_D)

10

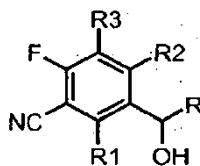
en donde Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' y R'' son según se han definido en la reivindicación 1,

separando opcionalmente los compuestos resultantes en los isómeros individuales, convirtiendo el compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I), y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I_A) según la reivindicación 8, caracterizado por que el compuesto de fórmula (III_A) según se ha definido en la reivindicación 8, se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

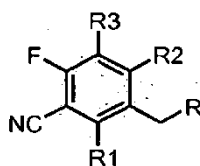
15

j) reducir un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son según se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo adecuado como por ejemplo NaI y Me₃SiCl, para dar un compuesto de fórmula (XIV):



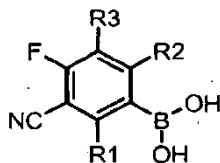
(XIV)

20

en donde R, R₁, R₂ y R₃ son según se ha definido anteriormente;

o

k) hacer reaccionar un compuesto de ácido borónico de fórmula (XV):



(XV)

en donde R1, R2 y R3 son según se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVI):



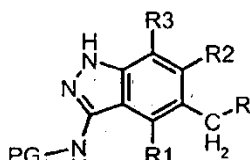
(XVI)

5 en donde R es como se ha definido en la reivindicación 1 y W representa un átomo de halógeno, tal como bromo o yodo, o un grupo saliente adecuado como sulfonatos, tales como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, o fosfatos, en presencia de un catalizador adecuado, tal como catalizador de paladio, para dar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente;

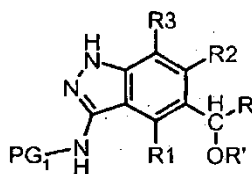
10 l) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XIV) con hidrato de hidrazina, para dar un compuesto de fórmula (III_A) según se ha definido en la reivindicación 8.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I_A), (I_C) o (I_D) según se ha definido en la reivindicación 8, caracterizado por que un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_D) según se ha definido en la reivindicación 8, se prepara de según las siguientes etapas:

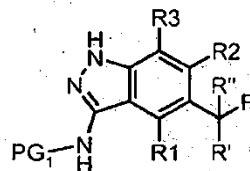
15 r) proteger un compuesto de fórmula (III_A), (III_C) o (III_D) según se ha definido en la reivindicación 8, para dar un compuesto de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D):



(XXIV_A)



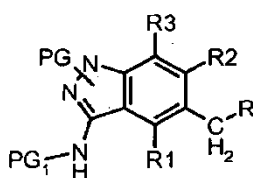
(XXIV_C)



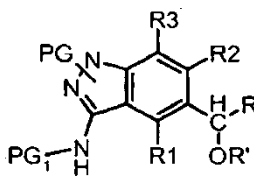
(XXIV_D)

en donde R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se han definido en la reivindicación 1 y PG₁ es un grupo protector adecuado, tal como un grupo trifluoroacetilo;

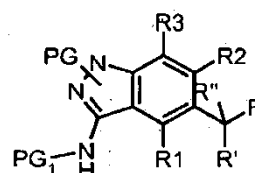
20 s) proteger el compuesto resultante de fórmula (XXIV_A), (XXIV_C) o (XXIV_D), para dar un compuesto de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D):



(XXV_A)



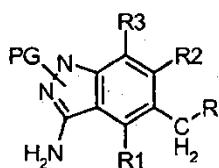
(XXV_C)



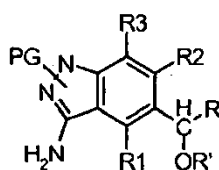
(XXV_D)

en donde R, R1, R2, R3, R', R'' y PG₁ son según se ha definido anteriormente y PG es según se ha definido en la reivindicación 8;

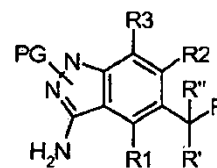
25 t) retirar el grupo protector PG₁ del compuesto resultante de fórmula (XXV_A), (XXV_C) o (XXV_D), para dar un compuesto de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_D):



(XXVI_A)



(XXVI_C)



(XXVI_B)

en donde R, R1, R2, R3, R', R'' y PG son según se ha definido anteriormente;

5 u) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (XXVI_A), (XXVI_C) o (XXVI_B), con un compuesto de fórmula (IV) según se ha definido en la reivindicación 8, para dar un compuesto de fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_B) según se ha definido anteriormente.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8, caracterizado por que la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) se realiza mediante una o más de las siguientes reacciones:

10 .) reducir un compuesto de fórmula (I) en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NO₂, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde tal sustituyente es NH₂;

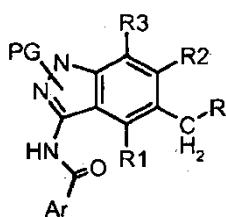
15 ..) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde Ar es un fenilo sustituido, pirazolilo o piridilo y uno de los sustituyentes es NH₂, con un aldehído o cetona adecuada en presencia de un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde tal sustituyente es un grupo NR₅R₆, en donde uno de los R₅ o R₆ es hidrógeno y el otro es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido adicionalmente, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, fenilo, R₈R₉N-alquilo C₂-C₆, R₈O-alquilo C₂-C₆, en donde R₈ y R₉ son según se han definido en la reivindicación 1.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

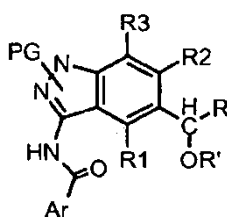
20 13. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en la reivindicación 1, o una de sus composiciones farmacéuticas como se han definido en la reivindicación 12, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticancerígena.

25 14. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se ha definido en la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

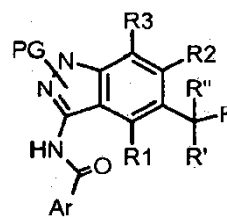
15. Un intermedio de la fórmula (XXII_A), (XXII_C) o (XXII_B):



(XXII_A)



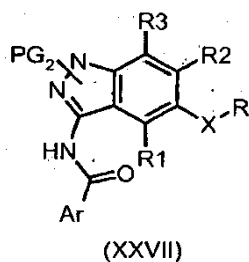
(XXII_C)



(XXII_B)

en donde Ar, R, R1, R2, R3, R' y R'' son según se han definido en la reivindicación 1 y PG es según se ha definido en la reivindicación 8.

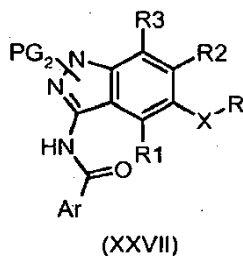
30 16. Un compuesto de fórmula (XXVII):



en donde Ar, R, R1, R2 y R3 son según se han definido en la reivindicación 1 y PG₂ es etoxicarbonilo o 2-metoxietilcarbonilo.

5 17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XXVII) según se ha definido en la reivindicación 16, caracterizado por que el proceso comprende:

v) proteger un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (XXVII):



10 en donde Ar, R, R1, R2 y R3 son según se han definido en la reivindicación 1 y PG₂ es según se ha definido en la reivindicación 16.