

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 026**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2009 PCT/EP2009/067206**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10069966**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09768400 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2373626**

54 Título: **Derivados indazólicos sustituidos activos como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

**18.12.2008 EP 08172091**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.08.2017**

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)  
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11  
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**MENICHINCHERI, MARIA;  
BERTRAND, JAY AARON;  
MARCHIONNI, CHIARA;  
NESI, MARCELLA;  
ORSINI, PAOLO y  
PANZERI, ACHILLE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 630 026 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 indazólicos sustituidos activos como inhibidores de cinasa

5 La presente invención se refiere a determinados compuestos indazólicos sustituidos que modulan la actividad de proteína-cinasas. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad de proteína-cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

10 La disfunción de las proteína-cinasas (PK) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. El aumento de la actividad de las PK también está implicado en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postoperatorias.

15 Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK pueden desempeñar también un papel fundamental en la patogénesis y la aparición de trastornos neurodegenerativos.

20 Para una referencia general de la disfunción o desregulación de las PK véanse, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465 y Carcinogenesis 2008, 29, 1087-191.

Un subconjunto de las PK es un grupo de receptores de membrana con actividad intrínseca de proteína-cinasa de tirosina (RPTK). Al unirse a factores de crecimiento, los RPTK se activan y se fosforilan a sí mismos y también fosforilan una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir señales intracelulares para la proliferación, la diferenciación u otros cambios biológicos. En los tumores humanos se observan frecuentemente anomalías estructurales, sobreexpresión y activación de los RTPK, lo que sugiere que la activación constitutiva de la transducción de señales conducente a la proliferación celular puede resultar en una transformación maligna. La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor con actividad de tirosina-cinasa que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina de los RTK: el gen de la ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las neuronas, especialmente durante el desarrollo. El gen de la ALK participa en una translocación cromosómica equilibrada con el gen de la nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en gran parte de los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG). En los LACG ALK+, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo de la NPM produce una expresión ectópica de la proteína de fusión en la que la fracción de NPM se dimeriza y el dominio cinásico de la ALK sufre una autofosforilación y pasa a ser constitutivamente activo.

35 Numerosos datos de la bibliografía han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un fuerte potencial oncogénico y que su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de la NPM-ALK humana en linfocitos T de ratón es suficiente para la aparición de una neoplasia linfoide en animales transgénicos con un breve periodo de latencia.

40 El LACG es una enfermedad definida que se caracteriza por la expresión superficial del antígeno CD30 (Ki-1). Supone el 2 % de los linfomas no de Hodgkin en los adultos y el 13 % de los pediátricos y afecta predominantemente a pacientes masculinos jóvenes. El LACG AKL+ representa el 70 % de todos los LACG y es una enfermedad agresiva con síntomas sistémicos y frecuente afectación extraganglionar (médula ósea, piel, hueso, tejidos blandos).

45 Se ha encontrado que aproximadamente el 15-20 % de los LACG que expresan la ALK contienen una translocación cromosómica diferente que afecta a la porción citoplásmica de la ALK, con fracciones N-terminales diferentes, todo lo cual resulta en una activación constitutiva del dominio cinásico de la ALK.

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

55 En conclusión, la interferencia con la señalización de la ALK representa probablemente una manera específica y eficaz de bloquear la proliferación de las células tumorales en el LACG y posiblemente en otras indicaciones.

60 El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R, IGF1R) también es un miembro de la subfamilia de receptores de insulina de los RTK. Existen varias líneas de evidencia que sugieren que la señalización del IGF-1R puede contribuir a la tumorigénesis y que la interferencia con la función del IGF-1R representa una opción terapéutica válida para el cáncer. Para una visión general de la señalización de los IGF y el IGF-1R, su función fisiológica y una descripción detallada de la evidencia que apoya la implicación de este sistema en el cáncer humano que se resume anteriormente, así como en otras patologías, se remite al lector a las numerosas revisiones del tema y las referencias contenidas en las mismas, por ejemplo, Baserga R. y col., Biochim. Biophys. Acta, vol. 1332, páginas F105-F126, 1997; Khandwala H. M. y col., Endocr. Rev., vol. 21, páginas 215-44, 2000; Le Roith D. y col.,

Endocr. Rev., vol. 22, páginas 53-74, 2001; Valentinis B. y col., Mol. Pathol., vol. 54, páginas 133-7, 2001; Wang Y. y col., Curr. Cancer Drug Targets, vol. 2, páginas 191-207, 2002; Laron Z., J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 89, páginas 1031-1044, 2004; Hofmann F. y col., Drug Discov. Today, vol. 10, páginas 1041-7, 2005.

5 JAK 2 pertenece a la familia de las tirosina-cinasas Janus (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), que son proteína-cinasas de  
 tirosina citoplásmicas responsables de la señalización a continuación de las citocinas y receptores de factores de  
 crecimiento (Ihle J. N. (1995) Nature, 377, 591-594; Leonard W. J. y O'Shea J. J. (1998) Annu. Rev. Immunol., 16,  
 293-322). En particular, JAK2 es importante para la actividad de GM-CSF, IL-3, trombopoyetina (TPO) y  
 eritropoyetina (EPO). Al unirse al ligando, los receptores forman oligómeros, de manera que las cinasas JAK  
 10 asociadas pueden activarse entre sí por transfosforilación. Las moléculas efectoras de las cinasas JAK, que incluyen  
 STAT (transductores de señales y activadores de transcripción), regulan la supervivencia, la proliferación, la  
 diferenciación y la apoptosis (Bromberg J. (2002), J. Clin. Invest., 109, 1139-1142; Hou S. X. y col. (2002) Dev. Cell,  
 3, 765-768). Varios grupos han descubierto una mutación activadora en el gen de JAK2 que parece ser responsable  
 de diferentes trastornos mieloproliferativos, en particular policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE) y  
 15 mielofibrosis idiopática (MI). (Baxter y col. (2005) Lancet, 365, 1054-1061. James y col. (2005) Nature, 434, 1144-  
 1148.; Kralovics y col. (2005) N. Engl. J. Med., 352, 1779-1790; Levine y col. (2005) Cancer Cell, 4, 387-397). En el  
 dominio pseudocinásico de la JAK2, que se demostró previamente que era un regulador negativo de la actividad  
 cinásica de la JAK2, se produce la mutación de una valina a una fenilalanina en el codón 617 (V617F). De acuerdo  
 con este resultado, JAK2(V617F) se comporta como una tirosina-cinasa activada constitutivamente cuando se  
 20 expresa en líneas celulares, aunque su actividad puede ser más pronunciada en asociación con el receptor de EPO.  
 El análisis funcional demuestra que esta mutación confiere un crecimiento *in vitro* independiente de citocinas,  
 desregula las rutas de señalización a continuación de la JAK2 y causa una enfermedad similar a policitemia vera en  
 un modelo murino. Esta mutación se encuentra en la mayoría de los pacientes con PV (~90 %) y en  
 aproximadamente la mitad de los pacientes con TE o MI. Esta mutación ha podido identificarse también en otros  
 25 tumores hematológicos como la leucemia mielomonocítica crónica (3-20 %), la leucemia mieloide crónica filadelfia  
 negativa (19 %), la leucemia neutrófila crónica (16-33 %) y otros.

A partir de los datos recogidos, la activación de la cinasa JAK2 parece ser el factor desencadenante de un grupo  
 importante de enfermedades hematológicas, lo que sugiere que podría representar una buena diana terapéutica  
 30 para el tratamiento de estas patologías.

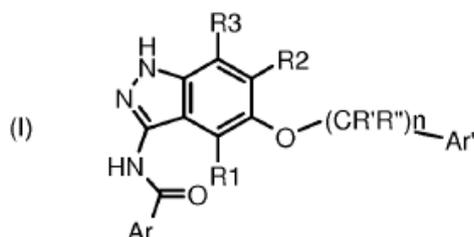
En los documentos W02003028720, W02005085206, W02008003396 y W02008074749, respectivamente a nombre  
 de Pharmacia Italia spa., Hoffman La Roche AG, Merck GmbH y Nerviano Medical Sciences Srl., se han desvelado  
 35 varios derivados indazólicos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades como cánceres,  
 neurodegeneración y aterosclerosis.

A pesar de estos desarrollos, todavía se necesitan agentes más eficaces.

Nosotros hemos descubierto ahora que una serie de indazoles son potentes inhibidores de proteína-cinasas y por lo  
 40 tanto útiles en el tratamiento contra el cáncer.

Por consiguiente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto indazólico sustituido  
 representado por la fórmula (I),

45



en el que:

Ar es arilo o heteroarilo sustituido con Ra y Rb, en que

50

Ra es NH<sub>2</sub>, NH-G, O-G' o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A y

Rb es hidrogeno, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-G o NH-CO-L, en que

A es heterociclilo opcionalmente sustituido

G es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido lineal o ramificado o un heterociclilo opcionalmente sustituido,

55

G' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido con N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o un heterociclilo opcionalmente  
 sustituido y

L es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Ar' es arilo, opcionalmente sustituido con halógeno;  
 R1, R2 y R3 son hidrógeno;  
 R' y R'' son independientemente entre sí hidrógeno o metilo;  
 n es 0 o 1,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona métodos de síntesis de los derivados indazólicos sustituidos de la fórmula (I) preparados a través de un proceso que consta de transformaciones sintéticas estándar.

10 La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína-cinasa desregulada, en particular de la familia PLK, la proteína-cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-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, PIK3, cinasa Weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK- 2, Cdc7, Nek, la familia de cinasas de cdk/ciclina,  
 15 más en particular la actividad de JAK2, IGF-1R y ALK y aún más en particular la actividad de la ALK, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto indazólico sustituido representado por la fórmula (I), según se define anteriormente, a un mamífero que lo necesita.

20 Un objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína-cinasa desregulada seleccionada del grupo que consta de cáncer y trastornos proliferativos celulares.

25 Otro objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de tipos específicos de cáncer, como carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantomas, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

30 Otro objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de tipos específicos de cáncer como, pero sin limitarse a cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma de células renales claras, melanoma uveal, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma.

35 Otro objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) ALK+ y posiblemente otras indicaciones en las que la actividad de la ALK puede desempeñar un papel como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas de células pulmonares no monocíticos (CPNM).

40 Otro objetivo preferido de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares como, pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, aterosclerosis y afecciones que implican la proliferación del músculo liso vascular o la formación de una neointima como la restenosis tras una angioplastia o postoperatoria, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, retinopatías, incluidas retinopatías diabéticas y neonatales y degeneración macular relacionada con la edad, vasculopatía del injerto como la que puede producirse después de un trasplante de vasos u órganos, acromegalia y trastornos secundarios de la acromegalia, así como otras afecciones hipertróficas en las que está implicada la señalización del IGF/IGF-1R como la enfermedad pulmonar fibrótica, patologías relacionadas con el estrés oxidativo crónico o agudo o daños de los tejidos inducidos por hiperoxia y trastornos metabólicos en los que están implicados altos niveles de actividad del IGF o IGF-1R como la obesidad.

45 Además, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención proporciona también inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.

55 Adicionalmente, la invención proporciona un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la proteína ALK que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

60 La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer como radioterapia o un régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunitarios, agentes de tipo interferón, inhibidores de

5 ciclooxygenasas (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasas, inhibidores de tirosina-cinasas, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil-transferasas, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros  
 10 inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II y similares.

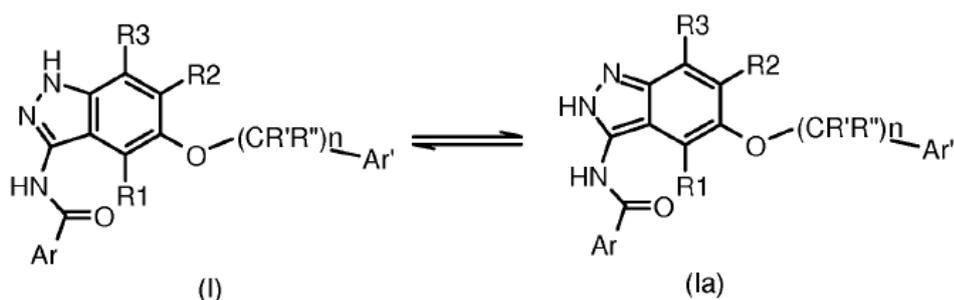
Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se definen anteriormente, o composiciones farmacéuticas de estos  
 15 y uno o más agentes quimioterapéuticos como combinación preparada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra el cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se definen anteriormente, para uso como medicamento.  
 20

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se definen anteriormente, para uso en un método para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas.  
 25

Además de lo anterior, como saben los expertos en la técnica, el nitrógeno sin sustituir del anillo de pirazol de los compuestos de la fórmula (I) se equilibra rápidamente en disolución para formar una mezcla de tautómeros, según se representa a continuación:  
 30



en los que n, Ar, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente.

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

Los términos generales según se usan en este documento tienen el significado indicado a continuación, a menos que se especifique lo contrario.  
 35

El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" lineal o ramificado" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Si está sustituido, los grupos sustituyentes son preferentemente uno a tres, seleccionados independientemente del grupo que consta de halógeno, alquenoilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR7, COR7, NR4R5, NR4COR4, OR6, SR6, SOR10, SO<sub>2</sub>R10, NHSOR10, NHSO<sub>2</sub>R10, R8R9N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R8O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido adicionalmente, en que R4, R5, R6, R8, R9 y R10 son según se definen anteriormente.  
 40

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un anillo monocíclico solo de carbono de tres a seis miembros que puede contener uno o más enlaces dobles pero no tiene un sistema de electrones π totalmente conjugados. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sin limitación son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Si está sustituido, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consta de halógeno, alquenoilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR7, COR7, NR4R5, NR4COR4, OR6, SR6, SOR10, SO<sub>2</sub>R10, NHSOR10, NHSO<sub>2</sub>R10, R8R9N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R8O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido adicionalmente, en que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son según se definen anteriormente.  
 45  
 50  
 55

5 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a siete miembros, en que uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, oxiraniilo, aziridinilo, oxetaniilo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, piraniilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, dioxaniilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, exametileneiminilo, homopiperazinilo y similares. Un grupo heterociclilo puede estar sustituido o sin sustituir. Si está sustituido, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de halógeno, alqueniilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR7, COR7, NR4R5, NR4COR4, OR6, SR6, SOR10, SO<sub>2</sub>R10, NHSOR10, NHSO<sub>2</sub>R10, R8R9N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R8O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido adicionalmente, en que R4, R5, R6, R8, R9 y R10 son según se definen anteriormente.

15 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono, bi o policarbocíclico que tiene de uno a cuatro sistemas de anillo opcionalmente fusionados o unidos entre sí adicionalmente por enlaces sencillos, en que al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en que el término "aromático" se refiere a un sistema de enlaces de electrones  $\pi$  totalmente conjugados. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos arilo son los grupos fenilo,  $\alpha$  o  $\beta$ -naftilo o bifenilo.

20 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente de cinco a siete miembros heterocíclicos con uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo de heteroarilo puede estar además opcionalmente fusionado o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Algunos ejemplos no limitantes de tales grupos heteroarilo son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenilpirrolilo, furilo, fenilfurilo, 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, benzopiraniilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

30 Los grupos arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alqueniilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR7, COR7, NR4R5, NR4COR4, OR6, SR6, SOR10, SO<sub>2</sub>R10, NHSOR10, NHSO<sub>2</sub>R10, R8R9N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R8O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido adicionalmente, en que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son según se definen anteriormente.

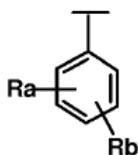
35 El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "alqueniilo" indica una cadena de hidrocarburo alifático C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a etenilo, 1-propeniilo, 2-propeniilo, 1 o 2-butenilo y similares.

El término "alquinilo" indica una cadena de hidrocarburo alifático C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1 o 2-butinilo y similares.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" de compuestos de la fórmula (I) se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto parental. Tales sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, perclórico y similares o con ácidos orgánicos como los ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, (D) o (L)-málico, maleico, fumárico, 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 la fórmula (I) se sustituye por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino como sodio o potasio, o un ión alcalinotérreo como calcio o magnesio o coordinadas con una base orgánica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

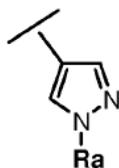
55 Una clase preferida de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en los que Ar es un grupo de la fórmula:



en el que Ra es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A o O-G', en que A, G' y n son según se definen anteriormente y Rb es según se define anteriormente.

60

Otra clase más preferida de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos en los que Ar es un grupo de la fórmula:



5

en el que Ra es  $(\text{CH}_2)_n\text{-A}$  y A y n son según se definen anteriormente.

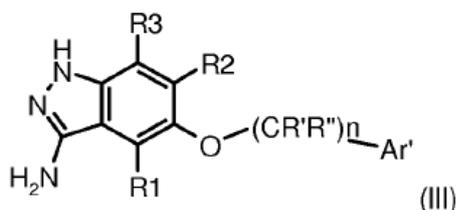
Los compuestos (cp.) específicos de la invención se listan a continuación:

- 10 1. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 2. *N*-[5-(3-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 3. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 4. *N*-[5-(2-cloro-3,6-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 5. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 15 6. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 7. *N*-[5-(3-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 8. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 9. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 10. *N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 20 11. *N*-[5-(2,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 12. *N*-[5-(2,3-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 13. *N*-[5-(3,4-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 14. *N*-[5-(2-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 15. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida,  
 25 16. *N*-{5-[(*R*)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 17. *N*-{5-[(*S*)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 18. 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzamida,  
 30 19. *N*-[5-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 20. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 21. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida,  
 22. *N*-[5-(3-cloro-5-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 35 23. *N*-[5-(3-fluoro-5-metilbenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 24. *N*-[5-(5-fluoro-2-metilbenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 25. {2-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-ilcarbamoil]-5-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]fenil}amida del ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico,  
 26. *N*-[5-(2-metoxibenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 40 27. 2-amino-*N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzamida,  
 28. *N*-[5-(4-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 29. *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida,  
 30. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida,  
 31. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(3-metoxipropilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 45 32. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-[(*R*)-2-metoxi-1-metiletilamino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 33. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 34. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetiletilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 35. éster etílico del ácido 4-[2-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]piperidin-1-carboxílico,  
 50 36. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-fluoroetilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 37. 2-bencilamino-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 38. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(1,2-dimetoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 39. 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-{5-[(3-fenoxibencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}benzamida,  
 40. 3-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida  
 55 41. *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-piperidin-1-ilmetilbenzamida,  
 42. 3-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}benzamida,  
 43. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida,  
 44. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzamida,  
 45. *N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 60 46. *N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,

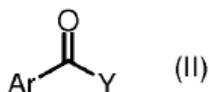
47. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 48. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
 49. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 50. *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 51. *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
 52. *N*-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 53. *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(piperazin-1-il)benzamida,  
 54. *N*-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 55. *N*-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 56. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 57. *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 58. *N*-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 59. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 60. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]benzamida,  
 61. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida,  
 62. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(morfolin-4-ilmetil)benzamida,  
 63. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
 64. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-nitrobenzamida,  
 65. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-nitrobenzamida,  
 66. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
 67. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
 68. *N*-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 69. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 70. 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
 71. *N*-[5-(3-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida  
 72. *N*-{5-[4-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 73. 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[5-(4-fenoxifenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 74. *N*-{5-[3-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 75. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 76. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida,  
 77. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 78. 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida  
 79. *N*-{5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
 80. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 81. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 82. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 83. 3-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
 84. clorhidrato de *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 85. clorhidrato de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
 86. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
 87. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-nitrobenzamida,  
 88. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-nitrobenzamida,  
 89. 3-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 90. 4-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 91. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
 92. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
 93. *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
 94. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-aminobenzamida,  
 95. *N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-aminobenzamida y  
 96. 4-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il-benzamida.

La presente invención proporciona asimismo un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente, caracterizado porque el proceso comprende:

- d) la condensación de un compuesto de la fórmula (III):



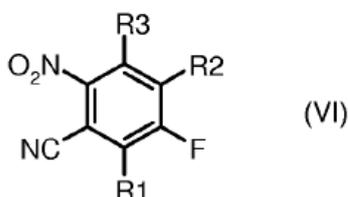
en el que n, Ar', R1, R2, R3, R' y R'' son según se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula (II):



5 en el que Ar es según se define anteriormente e Y representa hidroxilo o un grupo saliente adecuado como halógeno, con la separación opcional del compuesto resultante de la fórmula (I), según se define anteriormente, en los isómeros individuales y la conversión del compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

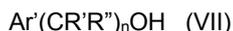
10 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III) según se define anteriormente se prepara de acuerdo con las etapas siguientes:

a) condensación de un compuesto de la fórmula (VI):



15

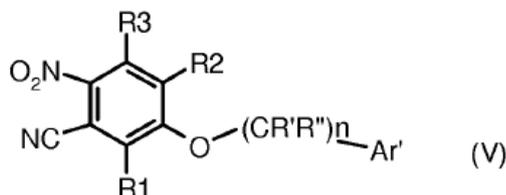
en el que R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente, con un derivado alcohólico de la fórmula (VII):



20

en el que n, Ar', R' y R'' son según se definen anteriormente;

b) reducción del grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (V):

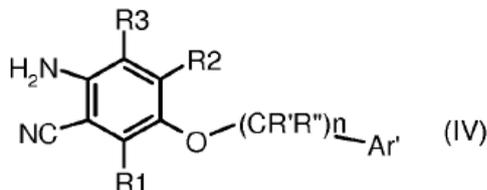


25

en el que n, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente;

c) reducción del grupo ciano del compuesto resultante de la fórmula (IV):

30



35

en el que n, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente, en presencia de un sistema de reactivos adecuado como, por ejemplo, NaNO<sub>2</sub>/HCl y SnCl<sub>2</sub>, para dar un compuesto de la fórmula (III) según se define anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (I), en que dicha conversión se lleva a cabo mediante una o más de las reacciones siguientes:

40

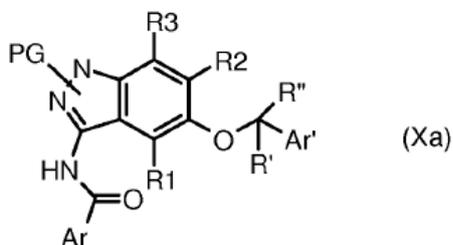
1) reducción de un compuesto de la fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO<sub>2</sub>, para obtener un compuesto de la fórmula (I) en el que dicho sustituyente es NH<sub>2</sub>;

2) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que n es 1 en otro compuesto de la fórmula (I) con un grupo

Ar' diferente en un proceso multietapa que consta de:

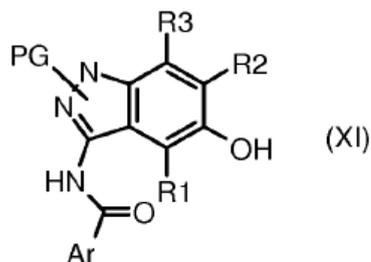
2A) la protección de un compuesto de la fórmula (I);

5 2B) la reducción del compuesto resultante de la fórmula (Xa):

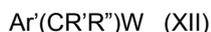


10 en el que Ar, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente y PG es un grupo protector adecuado como etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo o trifluoroacetilo;

2C) el acoplamiento del compuesto resultante de la fórmula (XI):

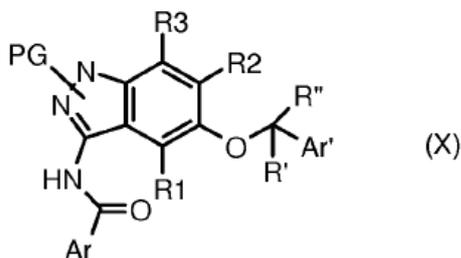


15 en el que Ar, R1, R2, R3 y PG son según se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XII)



20 en el que Ar', R' y R'' son según se definen anteriormente, pero Ar' es diferente del Ar' de la fórmula (Xa) y W representa un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo o un grupo saliente adecuado como un grupo hidroxilo o sulfonatos como *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

25 2D) la eliminación del grupo protector del compuesto resultante de la fórmula (X):

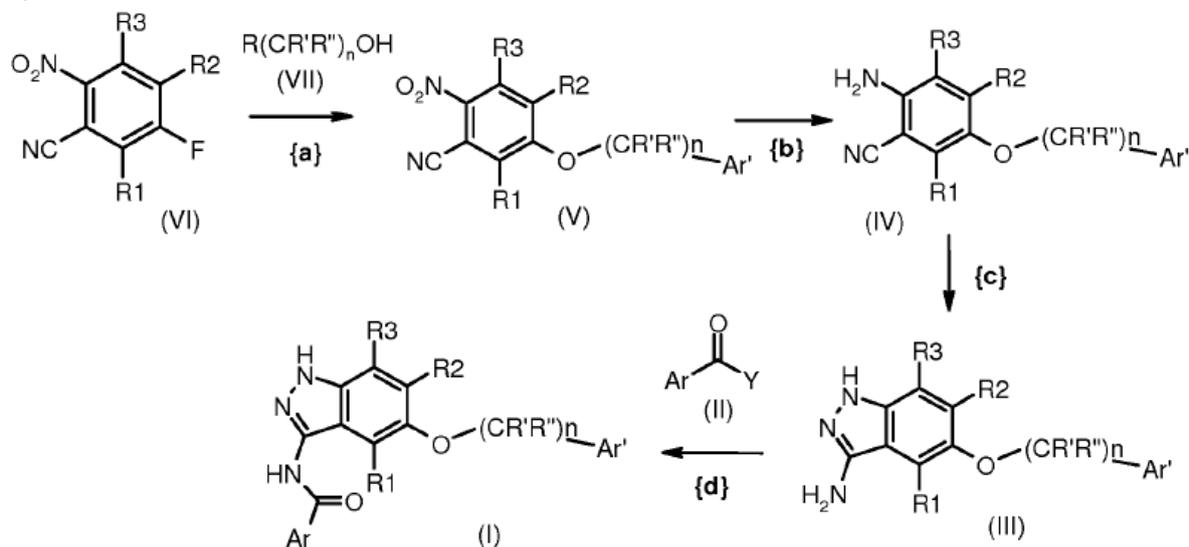


30 en el que Ar, Ar', R', R'', R1, R2, R3 y PG son según se definen anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (I), en el que n es 1 y Ar, Ar', R1, R2, R3, R' y R'' son según se definen anteriormente, pero Ar' es diferente del Ar' de la fórmula (Xa).

35 La síntesis de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con el proceso sintético descrito anteriormente puede llevarse a cabo en etapas, en que cada intermedio se aísla y purifica por técnicas de purificación estándar como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de llevar a cabo la reacción siguiente. Alternativamente, pueden llevarse a cabo dos o más etapas de la secuencia de síntesis en un procedimiento denominado "one pot" (una sola etapa), según se conoce en la técnica, en que solo se aísla y purifica el compuesto resultante de las dos o más etapas.

40 El esquema 1 indicado muestra la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en el que n, Ar, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 tienen los significados anteriores.

Esquema 1



- 5 De acuerdo con la etapa d), un compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (II) de diversas maneras y con diversas condiciones experimentales, conocidas ampliamente en la técnica para reacciones de condensación. Preferentemente, un compuesto de la fórmula (II) en el que Y es hidroxilo se convierte en el acilo correspondiente en el que Y es cloro en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, a una temperatura desde aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. El cloruro de acilo se aísla por evaporación del disolvente y se hace reaccionar posteriormente con (III) en presencia de una base como piridina, trietilamina o *N*-etil-diisopropilamina en un disolvente adecuado como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, a una temperatura desde aproximadamente  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III) en presencia de un agente activante como hidroxibenzotriazol, dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno o 1,4-dioxano y en presencia de un aceptor de protones como, por ejemplo, piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropil-etilamina, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.
- 25 De acuerdo con la etapa c), la transformación de un compuesto de la fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (III) puede llevarse a cabo de diversas maneras y con diversas condiciones experimentales, conocidas ampliamente en la técnica para la preparación de 3-aminoindazoles, por ejemplo, con el uso de ácido nitroso/cloruro de estaño o ácido nitroso/hidrazina. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, agua, metanol, etanol o *n*-butanol, a una temperatura desde  $0\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo, durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa b), la reducción de un compuesto de la fórmula (V) a un compuesto de la fórmula (IV) puede llevarse a cabo de diversas maneras de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos de la bibliografía. Preferentemente, esta conversión se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo diclorometano, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, ácido acético o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno o con ácido fórmico o formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación o con un metal como hierro o cinc en presencia de un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, o por tratamiento con cloruro de estaño(II) o hidrosulfito de sodio en presencia de cloruro de tetrabutilamonio, a una temperatura desde  $0\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. Normalmente, el catalizador de hidrogenación es un metal, principalmente paladio, que puede usarse como tal o con un soporte de carbono.

45 De acuerdo con la etapa a), la condensación de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) puede llevarse a cabo de diversas maneras, de acuerdo con métodos convencionales para la sustitución

nucleófila aromática. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano, tolueno, xileno o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, potasio o cesio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, a una temperatura desde -20 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión 1), la reducción de un compuesto de la fórmula (I) en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es nitro a un compuesto de la fórmula (I) en el que dicho sustituyente es amino puede llevarse a cabo de diversas maneras, de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos de la bibliografía. Preferentemente, esta conversión se lleva a cabo en un disolvente adecuado 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 reductor adecuado como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno o con ácido fórmico o formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación o con un metal como hierro o cinc en presencia de un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, o por tratamiento con cloruro de estaño(II) o hidrosulfito de sodio en presencia de cloruro de tetrabutilamonio, a una temperatura desde 0 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. Normalmente, el catalizador de hidrogenación es un metal, principalmente paladio, que puede usarse como tal o con un soporte de carbono.

De acuerdo con la conversión 2), etapa 2A), la protección de un compuesto de la fórmula (I) puede llevarse a cabo de diversas maneras y con diversas condiciones experimentales ampliamente conocidas en la técnica para la protección del átomo de nitrógeno. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo por tratamiento con un exceso de anhídrido trifluoroacético o cloruro de trifluoroacetilo, cloroformiato de etilo o metilo o anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en un disolvente adecuado como 1,4-dioxano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno o diclorometano. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, *N,N*-dimetilaminopiridina, piridina o trietilamina, a una temperatura desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 110 °C y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión 2), etapa 2B), la reducción de un compuesto de la fórmula (X) puede llevarse a cabo de diversas maneras de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos de la bibliografía. Preferentemente, se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno o con ácido fórmico o formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación, a una temperatura desde 0 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. Normalmente, el catalizador de hidrogenación es un metal, principalmente paladio, que puede usarse como tal o con un soporte de carbono.

De acuerdo con la conversión 2), etapa 2C), la condensación de un compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto de la fórmula (XII) puede llevarse a cabo de diversas maneras, de acuerdo con métodos convencionales para reacciones de O-alkilación. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o dimetoxietano, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, potasio o cesio o hidruro de sodio, a una temperatura desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas. El agente alquilante es normalmente un halógeno o un derivado de sulfonato; en la mayoría de los casos el grupo saliente es yodo, bromo, triflato o mesilato. También pueden usarse otros métodos convencionales para derivados alcohólicos, es decir, reacciones del tipo de Mitsunobu. Preferentemente, estas reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, diclorometano, acetonitrilo, en presencia de un sistema de azodicarboxilato/fosfina como, por ejemplo, dietilazodicarboxilato/trifenilfosfina, a una temperatura desde -20 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la conversión 2), etapa 2D), la desprotección de un compuesto de la fórmula (X) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos convencionales que permiten la hidrólisis selectiva de los grupos protectores *terc*-butoxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como los ácidos clorhídrico, trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado como diclorometano, 1,4-dioxano o un alcohol inferior como metanol o etanol, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C y durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente una hora hasta aproximadamente 48 horas. Como alternativa, esta reacción se lleva a cabo en condiciones reductoras como, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación en un disolvente adecuado como etanol, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos. Normalmente, el catalizador es un metal, principalmente un derivado de paladio como, por ejemplo, hidróxido de paladio o negro de paladio. La hidrólisis de los grupos protectores como trifluoroacetilo,

etoxicarbonilo o metoxicarbonilo puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo por tratamiento con una base orgánica o inorgánica como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, amonio, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

El experto en la técnica sabe que cuando un compuesto de la fórmula (II), la fórmula (VIII) o la fórmula (IX) contiene grupos funcionales que pueden interferir con las reacciones de acilación, dichos grupos deben protegerse antes de llevar a cabo la reacción. En particular, cuando un compuesto de la fórmula (II), la fórmula (VIII) o la fórmula (IX) está sustituido con restos de la fórmula general NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>6</sub>, SR<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sub>8</sub>O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en que R<sub>6</sub> o al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> o al menos uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> representan hidrógeno, tales grupos pueden protegerse según se conoce en la técnica. Los expertos también saben que tales grupos protectores pueden eliminarse inmediatamente después de la reacción o en un momento posterior en el proceso de síntesis.

La desprotección de un compuesto de la fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es un grupo amino protegido puede realizarse de diversas maneras de acuerdo con métodos convencionales para la desprotección de grupos amino. Según el grupo aminoprotector, esta reacción puede llevarse a cabo de distintas maneras. En un aspecto, esta reacción puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido inorgánico como los ácidos clorhídrico, sulfúrico o perclórico o un ácido orgánico como los ácidos trifluoroacético o metanosulfónico, en un disolvente adecuado como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano o mezclas de los mismos, a una temperatura desde -20 °C hasta 80 °C y durante un periodo de tiempo que varía desde 30 minutos hasta 48 horas. En otro aspecto, esta reacción puede llevarse a cabo por tratamiento con una base inorgánica como hidróxido de litio, sodio o potasio o carbonato de sodio, potasio o cesio, con una base orgánica como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o con hidrazina anhidra o hidrazina hidratada, en un disolvente adecuado como agua, metanol, etanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano o mezclas de los mismos, a una temperatura desde -20 °C hasta 80 °C y durante un periodo de tiempo que varía desde 30 minutos hasta 72 horas.

Los derivados indazólicos sustituidos pueden prepararse mediante procedimientos estándar en síntesis orgánicas según se describe, por ejemplo, en: Smith, Michael - *March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure* - 5<sup>a</sup> edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 2001. El experto sabe que la transformación de una función química en otra puede requerir la protección de uno o más centros reactivos en el compuesto que contiene esta función para evitar reacciones secundarias no deseadas. La protección de tales centros reactivos y su subsiguiente desprotección al término de las transformaciones sintéticas pueden llevarse a cabo siguiendo los procedimientos estándar descritos, por ejemplo, en: Green, Theodora W. y Wuts, Peter G. M. - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999.

En los casos en que un compuesto de la fórmula (I) contiene uno o más centros de asimetría, dicho compuesto puede separarse en los isómeros individuales por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Tales procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluida una cromatografía con el uso de una fase estacionaria quiral, o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o más centros de asimetría se describen, por ejemplo en: Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

Un compuesto de la fórmula (I) puede transformarse también en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) obtenido como sal puede transformarse en la base o el ácido libre de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica.

Los materiales de partida del proceso de la presente invención, es decir, los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII), (IX) y (XII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos, tales como: B. M. Trost e I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Pergamon Press; A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C. W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1995, Elsevier Pergamon; A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2005, Elsevier Pergamon.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan según se describe en la sección de Preparaciones de 3 a 9.

## FARMACOLOGÍA

Las formas abreviadas y abreviaturas usadas en este documento tienen el significado siguiente:

Ci	curio
DMSO	dimetilsulfóxido
ID	identidad

	kDa	kilodalton
	μCi	microcurio
	mg	miligramo
	μg	microgramo
5	ml	mililitro
	μl	microlitro
	M	molar
	mM	milimolar
	μM	micromolar
10	nM	nanomolar

## Ensayos

15 Los compuestos de la presente invención se probaron en un ensayo bioquímico según se describe a continuación.

### Preparación del dominio citoplásmico de la ALK para uso en el ensayo bioquímico

#### Clonación y expresión

20 El dominio citoplásmico de la ALK, correspondiente a los restos 1060-1620 (los números de los restos aminoacídicos se refieren al número de acceso de Genbank NP 004295.2) se amplificó por PCR a partir de un banco de ADNc de testículo humano.

25 La amplificación se llevó a cabo con el oligonucleótido directo:

5'-  
GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCGCCGGAAGCACCAGGA  
GCTG-3' [SEQ ID NO: 1]

30 y el oligonucleótido inverso:

5'-GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCAGGGCCCAGGCTGGTTCATGCTATT-3' [SEQ ID NO: 2],

35 Para la clonación, los oligonucleótidos incluyen sitios *attB* con el fin de obtener un producto de PCR flanqueado por *attB* adecuado para la clonación mediante la tecnología Gateway (Invitrogen). Además, para la purificación, el cebador directo incluye un sitio de corte para la enzima PreScission (Amersham Biosciences). El producto de PCR resultante se clonó en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (Invitrogen) modificado por Gateway. Para la expresión y purificación, se añadió una etiqueta GST al extremo N-terminal del dominio citoplásmico de la ALK. La clonación se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos descritos en el manual de Gateway (Invitrogen).

40 Los baculovirus se generaron por cotransfección del vector de expresión y el ADN vírico en células de insecto Sf9 mediante el kit de transfección BaculoGold™ (Pharmingen).

45 Después de cinco días se recogió el sobrenadante vírico que se sometió a tres ciclos de amplificación para aumentar el título vírico.

50 La proteína recombinante se produjo mediante la infección de células de insecto Sf21 a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml con 30 ml de sobrenadante vírico por mil millones de células con agitación a 27 °C. A las 48 horas después de las infecciones se recogieron las células, que se sedimentaron y congelaron a -80 °C.

#### Purificación de la proteína

55 Las células se resuspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 8, NaCl 150 mM, CHAPS al 0,2 %, DTT 20 mM, glicerol al 20 %, cóctel de inhibidores de proteasas "Complete" (Roche Diagnostics), Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM) y se lisaron por extrusión de líquido con un homogeneizador Gaulin (Niro Scavi, Italia). El lisado se clarificó por centrifugación a 20.000 g durante 30 minutos y se cargó en una columna de Sepharose con glutatión 4B (Amersham Biosciences).

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

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

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

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

#### **Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad cinásica de la ALK**

5 La enzima ALK necesita una preactivación para una cinética de reacción lineal.

i. Tampón de cinasa (TC) para ALK

10 El tampón de cinasa estuvo compuesto de HEPES 50 mM, pH 7,5 con MnCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 3 μM y 0,2 mg/ml de BSA. TC 3X es un tampón de la misma composición y pH que TC, pero con una concentración triple de cada componente.

ii. Condiciones de ensayo

15 El ensayo de cinasa se llevó a cabo con una concentración enzimática final de 20 nM, en presencia de ATP 8 μM, <sup>32</sup>P-γ-ATP 1 nM y MBP 2 μM. La MBP se adquirió de Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EE. UU.).

#### **Ensayos a base de células para inhibidores de la actividad cinásica de la ALK**

20 Análisis de inmunotransferencia de la fosforilación de las proteínas ALK y STAT3 en las líneas celulares de linfoma anaplásico de células grandes Karpas-299, SR-786 y SUP-M2

25 Las células Karpas 299, SR-786 y SUP-M2 (DSMZ, Braunschweig, Alemania) se sembraron en placas de cultivo de tejidos de seis pocillos a 5 x 10<sup>5</sup> células/ml en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS 10-15 % (EuroClone, Italia) y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % y el 100 % de humedad relativa. Después de esta incubación, las células se trataron con las concentraciones deseadas del compuesto durante dos horas a 37 °C. Las células se recogieron por centrifugación a 248 g durante cinco minutos, se lavaron con PBS frío, se volvieron a centrifugar a 248 g durante cinco minutos y después se lisaron en Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, SDS al 2 %, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM, cóctel de inhibidores de proteasas (Sigma-Aldrich, producto n° P8340), cóctel de inhibidores de fosfatasas (Sigma-Aldrich, productos n° P2850 y n° P5726). Después de un breve tratamiento con ultrasonidos los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000 g durante 20 minutos a temperatura ambiente y 20 μg de proteína de lisado clarificado por carril se cargaron en geles NuPAGE (geles NuPAGE de Bis-Tris de 10 carriles al 4-12 %, Invitrogen) con MOPS como tampón de electroforesis y después se transfirieron a filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) mediante cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.). Los filtros que contenían la proteína transferida se incubaron durante una hora en tampón de bloqueo (TBS + leche en polvo desnatada (n° 1706404 Bio-Rad, Hercules, CA, EE. UU.) + Tween 20 al 0,1%) y después durante la noche en TBS + BSA al 5 % + Tween 20 al 0,1 % a 4 °C con una dilución 1/500 de un anticuerpo dirigido contra fosfo-ALK Tyr 1604 (producto n° 3341, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE. UU.) para la detección de la ALK fosforilada, una dilución 1/500 de un anticuerpo de ratón dirigido contra ALK (producto n° 35-4300, Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, EE. UU.) para la detección de la ALK total, una dilución 1/500 de un anticuerpo de ratón dirigido contra fosfo-STAT3 Tyr 505 (producto n° 612357, BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de la proteína STAT3 fosforilada o una dilución 1/1000 de un anticuerpo de ratón dirigido contra STAT3 (producto n° 610190 BD Transduction Laboratories, Canadá) para la detección de la STAT3 total.

45 En todos los casos, los filtros se lavaron después durante 20 minutos con varios cambios de TBS + Tween 20 al 0,1 % y se incubaron durante una hora en TBS + leche en polvo desnatada al 5 % + Tween 20 al 0,1 % con una dilución 1/10.000 de un anticuerpo dirigido contra IgG de conejo o ratón conjugado con peroxidasa de rábano (Amersham, producto n° NA934) y después se lavaron de nuevo y se revelaron con el sistema de luminiscencia ECL (Amersham) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos usados fueron de Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EE. UU.).

#### Ensayo de proliferación celular *in vitro* para inhibidores de la actividad cinásica de la ALK

55 Las líneas celulares de LACG humano Karpas-299, SR-786 y SUP-M2 se sembraron en placas de 96 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA, EE. UU.) a 1 x 10<sup>5</sup> células/ml en medio RPMI-1640 + glutamina 2 mM + FCS al 10-15 % (EuroClone, Italia) (100 μl/pocillo) y se mantuvieron a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 % y el 100 % de humedad relativa. Al día siguiente, las placas se trataron por duplicado con una dilución apropiada de los compuestos, a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO (concentración final de DMSO: 0,1 %). En cada placa se incluyeron ocho controles sin tratar. Después de 72 horas de tratamiento se añadieron 50 μl de la disolución de ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, EE. UU.) a cada pocillo y tras agitar, se midió la señal de quimioluminiscencia mediante un detector Envision (PerkinElmer, Wellesley, MA, EE. UU.).

65 Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante el sistema de análisis de datos LSW con el ajuste de una curva sigmoidea en Microsoft Excel.

**Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad cinásica de la JAK2**

5 **Principio general** - Un sustrato peptídico específico de la JAK2 se transfosforila con la cinasa JAK2 en presencia de ATP marcado con  $^{32}\text{P}$ - $\gamma$ -ATP. Al término de la reacción de fosforilación, el 98 % del ATP frío y radiactivo se captura mediante un exceso de la resina de intercambio iónico Dowex que finalmente se deposita por gravedad en el fondo de la placa de reacción. Seguidamente, se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de recuento para su evaluación por recuento  $\beta$ .

10 **Preparación de la resina Dowex** - Se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina Dowex preparada a medida, 1x8, malla 200-400, 2,5 kg) y se diluyen 2 a 1 en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00. La resina se deja sedimentar durante la noche y después se descarta el sobrenadante. Después de tres lavados como anteriormente durante varios días, la resina se deja sedimentar y se le añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de resina) del tampón de formiato de sodio 150 mM.

15 **Enzima** - El ensayo se realiza con el dominio cinásico de la JAK2 disponible comercialmente (Invitrogen, Eugene, OR, EE. UU.). El dominio cinásico de la JAK2 mostró una cinética lineal sin prefosforilación.

20 **Tampón de cinasa (TC) para JAK2** - El tampón de cinasa estuvo compuesto de HEPES 50 mM, pH 7,5 con  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2,5 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  10  $\mu\text{M}$  y 0,2 mg/ml de BSA. TC 3X es un tampón de la misma composición y pH que TC, pero con una concentración triple de cada componente.

25 **Condiciones de ensayo** - El ensayo de actividad cinásica de la JAK2 se llevó a cabo con una concentración enzimática final de 1 nM, en presencia de ATP 60  $\mu\text{M}$ ,  $^{32}\text{P}$ - $\gamma$ -ATP 3 nM y el sustrato Jaktide 64  $\mu\text{M}$  (secuencia aminoacídica LPLDKDYWREPGQ). El sustrato Jaktide se adquirió de American Peptide Company (Sunnyvale, CA, EE. UU.).

30 **Dilución de los compuestos** - Para la determinación de la  $\text{CI}_{50}$ , los compuestos de prueba se reciben como disolución 1 mM en DMSO al 100 %, distribuidos en placas de 96 pocillos: los compuestos se transfieren a la primera columna de una placa de microtitulación (A1 a G1), 100  $\mu\text{l}$ /pocillo.

35 Se usa una estación automática para diluciones seriadas (Biomex FX, Beckman) para producir diluciones 1:3 en DMSO al 100 % desde la línea A1 hasta la A10 y para todos los compuestos en la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hijas pasando 5  $\mu\text{l}$  de esta primera serie de placas de dilución en DMSO al 100 % a placas de 384 pocillos hondos: una de estas placas con las diluciones seriadas de los compuestos de prueba se descongelará el día de los experimentos, se reconstituirá a la concentración de 3X con agua y se usará en los ensayos de determinación de la  $\text{CI}_{50}$ . En un experimento estándar, la mayor concentración (3X) de todos los compuestos es 30  $\mu\text{M}$ , mientras que la menor es 1,5 nM.

40 Cada placa de 384 pocillos contendrá al menos una curva del inhibidor estándar estaurosporina y pocillos de referencia (actividad enzimática total con respecto a falta de actividad enzimática) para la evaluación  $Z'$  y de señal con respecto a fondo.

45 **Esquema del ensayo** - Se preparan placas de 384 pocillos de fondo en V (placas de prueba) con 5  $\mu\text{l}$  de la dilución del compuesto (3X) y se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (PerkinElmer; el robot tiene un cabezal con 384 puntas de pipeta para comenzar el ensayo más un cabezal de 96 puntas para distribuir la resina) junto con un reservorio para la mezcla enzimática (3X) y otro para la mezcla de ATP (3X).

50 Al principio del experimento, el robot aspira 5  $\mu\text{l}$  de la mezcla de ATP, deja un espacio de aire dentro de las puntas (3  $\mu\text{l}$ ) y aspira 5  $\mu\text{l}$  de la mezcla de JAK2. La distribución posterior en las placas más tres ciclos de mezclado llevados a cabo por el robot mismo inician la reacción de la cinasa. En este momento se restablecen las concentraciones correctas de todos los reactivos.

55 El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y entonces detiene la reacción por pipeteo de 60  $\mu\text{l}$  de la suspensión de la resina Dowex en la mezcla de reacción. Para evitar obstrucciones se usan puntas de boca ancha para distribuir la suspensión de la resina. Inmediatamente después de la adición de la resina se llevan a cabo tres ciclos de mezclado.

60 Una vez que la reacción se ha detenido, se lleva a cabo otro ciclo de mezclado, esta vez con puntas normales; a continuación, las placas se dejan reposar durante aproximadamente una hora para maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfieren 27  $\mu\text{l}$  del sobrenadante a placas OptiPlate de 384 pocillos (PerkinElmer) con 50  $\mu\text{l}$  de Microscint 40 (PerkinElmer); después de cinco minutos de agitación orbital, las placas se leen en un contador de radiactividad PerkinElmer Top Count.

**Ajuste de datos** - Los datos se analizan mediante una versión adaptada internamente del software "Assay Explorer" que proporciona un ajuste sigmoideo de las curvas de diluciones decimales para la determinación de la  $CI_{50}$  en las rutinas de ensayos secundarios/confirmación de aciertos.

## 5 Preparación del receptor IGF-1R para su uso en el ensayo bioquímico

### Clonación y expresión

10 Se usó ADNc humano como molde para la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la porción citoplásmica predicha para el IGF-1R (restos aminoácidos 960-1367 de la proteína precursora; véase el número de acceso de proteína Entrez del NCBI P08069) que incluye todo el dominio cinásico. La PCR se llevó a cabo con la secuencia del cebador directo

15 5'-CTCGGATCCAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTG-3' [SEQ ID NO: 3]

y la secuencia del cebador inverso

5'-CTCGGATCCTCAGCAGGTGGAAGACTGGGGCAGCGG-3' [SEQ ID NO: 4],

20 Con el fin de facilitar las etapas de clonación subsiguientes, ambos cebadores contienen en la secuencia un sitio para la endonucleasa de restricción *Bam*HI. Este producto de PCR se clonó en el marco de lectura usando extremos adhesivos *Bam*HI en un vector de transferencia para el sistema de expresión de baculovirus, pVL1392 (Pharming), previamente modificado por inserción en el sitio de clonación múltiple de dicho pVL1392 de secuencias codificantes de la proteína de fusión glutatión-S-transferasa (GST), un sitio de corte para la proteasa PreScission y una casete MSC parcial derivada del plásmido pGex-6P (Amersham Biosciences). La inserción del producto de PCR de IGF-1R descrito anteriormente en el sitio *Bam*HI derivado de pGex-6P del vector pVL1392 modificado resulta en un marco abierto de lectura que corresponde a la proteína pGEX-6P GST y el péptido PreScission fusionados con el dominio citoplásmico del IGF-1R humano. Para obtener la proteína de fusión, se cotransfectan 2 µg del plásmido purificado y 1 µg de ADN vírico (kit de transfección BaculoGold™, Pharmingen) en células de insecto Sf21 según se describe en el manual de instrucciones de baculovirus (Pharming). Se lleva a cabo una primera ampliación del virus a partir de 600 µl del virus cotransfectado en  $6 \times 10^6$  células Sf21 en un cultivo monocapa, en 12 ml de medio (medio TNM-FH de Grace, Pharmingen). Después de tres días, el medio se recoge, se centrifuga y transfiere a un tubo estéril. Se prepara una segunda amplificación por el mismo método con 2 ml sobre  $3 \times 10^7$  células diluidas en 40 ml de medio. Para la tercera amplificación del virus, se usa 1 ml del sobrenadante de la segunda tanda por  $3 \times 10^7$  células, diluidas en 40 ml de medio.

35 La expresión de la proteína se lleva a cabo en células de insecto H5 infectadas con 14 ml del virus por  $1 \times 10^9$  células de insecto (MDI = 1,5) durante 65 horas con agitación a 27 °C. Las células se recogen por centrifugación a 1200 g durante 10 minutos.

40

### Purificación de la proteína

45 Las células se resuspendieron en disolución salina tamponada con fosfato (PBS), ditiotreitól (DTT) 20 mM, CHAPS al 0,2 %, glicerol al 20 %, ovoalbúmina 1 mM, cóctel de inhibidores de proteasas "Complete" (1 comprimido/50 ml de tampón, Roche Diagnostics, Milán, Italia) y se lisaron por extrusión de líquido con un homogeneizador de Gaulin (Biro Soavi, Italia). El lisado se centrifugó a 14.000 g durante 14 minutos y el sobrenadante se cargó en una columna que contenía 10 ml de Sepharose con glutatión (Amersham Biosciences). La columna se lavó primeramente con cinco volúmenes de columna de tampón PBS, después con cinco volúmenes de columna de Tris 100 mM, pH 8,0, glicerol al 20 % y finalmente se eluyó con glutatión 10 mM en Tris 100 mM, pH 8,0, glicerol al 20 %. Se recogieron fracciones de 10 ml y se reunieron aquellas fracciones ricas en proteína. Típicamente, se obtuvieron 20 mg de la proteína de fusión a partir de  $1 \times 10^9$  células y esta presentó una pureza mayor del 85 %, según valoración por SDS-PAGE más tinción con Coomassie. La proteína purificada se almacenó a -80 °C antes de su uso en el ensayo bioquímico.

## 55 Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad cinásica del IGF-1R

La actividad inhibidora de potenciales inhibidores de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó mediante un ensayo de transfosforilación.

60 Se incubó un sustrato específico con la cinasa en las condiciones de tampón adecuadas en presencia de ATP marcado con  $^{32}P$ -γ-ATP (marcado en el fosfato γ, Redivue™ número de código AH9968, 1000-3000 Ci/mmol, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, EE. UU.), los cofactores adecuados y el compuesto de prueba.

65 Al término de la reacción de fosforilación, se capturó más del 98 % del ATP frío y radiactivo mediante un exceso de la resina de intercambio iónico Dowex. La resina se dejó depositar por gravedad en el fondo de los pocillos de

reacción. Seguidamente, el retiró el sobrenadante y se transfirió a una placa de recuento para evaluación de la radiactividad (correspondiente al fosfato incorporado en el péptido) por recuento  $\beta$ .

5 Reactivos y condiciones de ensayo

i. Preparación de la resina Dowex

10 Se pesaron 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina Dowex preparada a medida, 1x8, malla 200-400, 2,5 kg) y se diluyeron hasta 2 l en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00.

15 La resina se dejó sedimentar durante varias horas y después se descartó el sobrenadante. Este procedimiento de lavado se repitió tres veces en dos días. Finalmente, la resina se dejó sedimentar, se descartó el sobrenadante y se añadieron dos volúmenes (con respecto al volumen de resina) del tampón de formiato de sodio 150 mM. El pH final fue de aproximadamente 3,0. La resina lavada se almacenó a 4 °C antes de su uso y se mantuvo estable durante más de una semana.

ii. Tampón de cinasa (TC)

20 El tampón de cinasa estuvo compuesto de HEPES 50 mM, pH 7,9 con  $MnCl_2$  3 mM, DTT 1 mM,  $Na_3VO_4$  3  $\mu M$  y 0,2 mg/ml de BSA. TC 3X es un tampón de la misma composición y pH que TC, pero con una concentración triple de cada componente.

iii. Preactivación de la enzima y preparación de la mezcla enzimática 3X.

25 Antes de iniciar el ensayo de inhibición de la cinasa, IGF-1R se prefosforiló para obtener una cinética de reacción lineal. Para ello, se preparó la cantidad total de enzima deseada a una concentración enzimática de 360 nM en TC que contenía ATP 100  $\mu M$  y esta preparación se incubó durante 30 minutos a 28 °C. La mezcla enzimática 3X se obtuvo por dilución de esta enzima preactivada 20 veces en TC 3X.

30 iv. Condiciones de ensayo

35 El ensayo de cinasa se llevó a cabo con una concentración enzimática final de 6 nM en presencia de ATP 6  $\mu M$ ,  $^{32}P$ - $\gamma$ -ATP 1 nM y el sustrato 10  $\mu M$ , un péptido biotilado en el extremo carboxilo con la secuencia siguiente: KKKSPGEYVNIEFGGGGK-biotina. El péptido se obtuvo en lotes con una pureza superior al 95 % de American Peptide Company, Inc. (Sunnyvale, CA, EE. UU.).

Ensayo robotizado con resina Dowex

40 Las reacciones de prueba se llevaron a cabo en un volumen final total de 21  $\mu l$  compuesto de:

- 45 a) 7  $\mu l$ /pocillo de la mezcla enzimática 3X (enzima preactivada 18 nM en tampón de cinasa 3X),  
 b) 7  $\mu l$ /pocillo de sustrato 3X/mezcla de ATP (sustrato 30  $\mu M$ , ATP 18  $\mu M$ ,  $^{32}P$ - $\gamma$ -ATP 3 nM en agua doblemente destilada (ddH<sub>2</sub>O)),  
 c) 7  $\mu l$ /pocillo de los compuestos de prueba 3X diluidos en ddH<sub>2</sub>O-DMSO al 3 %.

Dilución de los compuestos y esquema del ensayo descrito a continuación

i. Dilución de los compuestos

50 Se distribuyeron disoluciones madre 10 mM de los compuestos de prueba en DMSO al 100 % en placas de microtitulación de 96 pocillos en formato 12 x 8. Para los estudios de porcentaje de inhibición se prepararon placas de dilución a concentraciones de 1 mM, 100  $\mu M$  y 10  $\mu M$  en DMSO al 100 % y después se diluyeron hasta la concentración final deseada 3X (30, 3 y 0,3  $\mu M$ ) en ddH<sub>2</sub>O, DMSO al 3 %. Para pipetear los compuestos en las  
 55 placas de prueba se usó un aparato Multimek 96 (Beckman Coulter, Inc. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100, Fullerton, CA 92834-3100, EE. UU.).

60 Para la determinación de la  $CI_{50}$  se prepararon disoluciones de partida de los compuestos 30  $\mu M$  en DMSO al 3 % a partir de disoluciones madre 1 mM en DMSO al 100 %. Estas disoluciones de partida 30  $\mu M$  se usaron para la generación de otras nueve diluciones 1/3 seriadas en ddH<sub>2</sub>O/DMSO al 3 %, para obtener una curva de dilución de diez puntos a la concentración de ensayo final de 3X. La dilución seriada se llevó a cabo en placas de 96 pocillos con un sistema Biomek 2000 (Beckman Coulter). Se prepararon curvas de dilución de siete compuestos por placa y cada placa incluyó además una curva de dilución de diez puntos de estaurosporina, así como varios pocillos como controles negativos y positivos.

65 ii. Esquema del ensayo

5 Se pipetearon 7  $\mu$ l de cada dilución de los compuestos de prueba (o controles) en ddH<sub>2</sub>O, DMSO al 3 % en cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos de fondo en V, que después se transfirió a una estación robotizada PlateTrak 12 (PerkinElmer, 45 William Street, Wellesley, MA 02481-4078, EE. UU.), equipada con un cabezal de pipeteo de 384 puntas para comenzar el ensayo, más un cabezal de 96 puntas para la distribución de la resina y preparada con reservorios que contenían suficiente mezcla enzimática 3X y mezcla de ATP 3X para llevar a cabo el ensayo.

10 Al principio del experimento, el sistema de manejo de líquido aspira 7  $\mu$ l de la mezcla de ATP, deja un espacio de aire dentro de las puntas (5  $\mu$ l) y después aspira 7  $\mu$ l de la mezcla enzimática 3X. Para comenzar la reacción, el contenido de las puntas se distribuye en los pocillos de prueba que ya contienen 7  $\mu$ l del compuesto de prueba (a la concentración final deseada 3X), a lo que siguen tres ciclos de mezclado, para restablecer las concentraciones finales deseadas de todos los componentes de la reacción.

15 Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y después la reacción se detuvo por pipeteo de 70  $\mu$ l de la suspensión de la resina Dowex en la mezcla de reacción, seguido de tres ciclos de mezclado. Una vez detenida la reacción, las placas se dejaron reposar durante una hora para maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfirieron 20  $\mu$ l del sobrenadante de cada pocillo a placas OptiPlate de 384 pocillos (PerkinElmer) que contenían 70  $\mu$ l de Microscint 40 (PerkinElmer); después de cinco minutos de agitación orbital, las placas se leyeron en un contador de radiactividad PerkinElmer Top Count.

### iii. Análisis de datos

25 Los datos se analizaron mediante una versión adaptada del software "Assay Explorer" (Elsevier MDL, San Leandro, CA 94577, EE. UU.). Para las concentraciones individuales de los compuestos, la actividad inhibidora se expresó típicamente como % de inhibición en presencia del compuesto, en comparación con la actividad total de la enzima obtenida al omitir el inhibidor.

30 Los compuestos que mostraban la inhibición deseada se analizaron posteriormente con el fin de estudiar la potencia del inhibidor a través del cálculo de la  $IC_{50}$ . En este caso, los datos de inhibición obtenidos usando diluciones seriadas del inhibidor se ajustaron por regresión no lineal con la ecuación siguiente:

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

35 en la que  $v_b$  es la velocidad de referencia,  $v$  es la velocidad de reacción observada,  $v_0$  es la velocidad en ausencia del inhibidor e  $[I]$  es la concentración del inhibidor.

### Ensayos a base de células para inhibidores de la actividad cinásica del IGF-1R

40 Análisis de inmunotransferencia de la fosforilación del receptor después de la estimulación con IGF-1 en las células de cáncer de mama humano MCF-7

45 Las células MCF-7 (ATCC, n° HTB-22) se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos a  $2 \times 10^5$  células/pocillo en medio E-MEM (MEM + BSS de Earle + glutamina 2 mM + aminoácidos no esenciales 0,1 mM) + FCS al 10 % y se incubaron durante la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % y el 100 % de humedad relativa. Las células se privaron de suero sustituyendo el medio E-MEM + FCS al 10 % por E-MEM + BSA al 0,1 % y se incubaron durante la noche. Después de esta incubación, los pocillos se trataron con las concentraciones deseadas del compuesto durante una hora a 37 °C y a continuación se estimularon con IGF-1 recombinante humano (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE. UU.) 10 mM durante 10 minutos a 37 °C. Las células se lavaron con PBS y se lisaron en 100  $\mu$ l/pocillo de tampón de lisis celular (reactivo de extracción de proteínas de mamíferos M-PER (producto n° 78501, Pierce, Rockford, IL, EE. UU.) + EDTA 10 mM + cóctel de inhibidores de proteasas (Sigma-Aldrich, producto n° P8340) + cóctel de inhibidores de fosfatasa (Sigma-Aldrich, productos n° P2850 y n° P5726). Los lisados celulares se clarificaron por centrifugación a 10.000 g durante cinco minutos y 10  $\mu$ g de proteína de lisado clarificado por carril se cargaron en geles NuPAGE (geles NuPAGE de Bis-Tris de 10 carriles al 4-12 %, Invitrogen) con MOPS como tampón de electroforesis y después se transfirieron a filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) mediante cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.). Los filtros que contenían la proteína transferida se incubaron durante una hora en tampón de bloqueo (TBS + BSA al 5 % + Tween 20 al 0,15%) y después durante dos horas en el mismo tampón que contenía una dilución 1/1000 de un anticuerpo de conejo dirigido contra fosfo-IGF-1R Tyr1131/InsR Tyr 1146 (producto n° 3021, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE. UU.), para la detección del IGF-1R fosforilado o una dilución 1/1000 de un anticuerpo de ratón dirigido contra IGF-1R $\beta$ (H60) (producto n° sc-9038, ZSanta Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, EE. UU.), para la detección de la cadena  $\beta$  total del IGF-1R. En ambos casos,

los filtros se lavaron después durante 30 minutos con varios cambios de TBS + Tween 20 al 0,15 % y se incubaron durante una hora en tampón de lavado con una dilución 1/5000 de un anticuerpo dirigido contra IgG de conejo conjugado con peroxidasa de rábano (Amersham, producto n° NA934) y después se lavaron de nuevo y se revelaron con el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. A menos que se indique lo contrario, los reactivos usados fueron de Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EE. UU.

Fosforilación de la proteína ribosómica S6 inducida por factores de crecimiento en fibroblastos primarios humanos

10 La fosforilación de la proteína ribosómica S6 en respuesta a la estimulación por factores de crecimiento de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) se usó para evaluar la potencia de los compuestos en la inhibición de la transducción de señales inducida por IGF-1 en células y la selectividad frente a los estímulos EGF y PDGF. Las células NHDF obtenidas de PromoCell (Heidelberg, Alemania) se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5 % en medio de crecimiento de fibroblastos completo (PromoCell). Para el ensayo, las células NHDF se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos (placas negras de fondo plano transparente; Matrix Technologies Inc. Hudson, NH, EE. UU.) a una densidad de 5000 células/pocillo en un medio sin suero con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % y se incubaron durante cinco días. Las células privadas de suero se trataron durante una hora con las dosis deseadas de los compuestos y después se estimularon durante otras dos horas con IGF-1 (Invitrogen Corp., CA, EE. UU.) 10 nM, EGF (Gibco BRL, EE. UU.) 10 nM o PDGF-B/B (Roche Diagnostics GmbH, Alemania) 1 nM. A continuación, las células se fijaron en PBS/paraformaldehído al 3,7 % durante 20 minutos a temperatura ambiente, se lavaron dos veces con PBS y se permeabilizaron con PBS/Triton X-100 al 0,3 % durante 15 minutos. Después, los pocillos se saturaron con PBS/ leche en polvo desnatada al 1 % (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.) durante una hora y seguidamente se incubaron durante una hora a 37 °C con un anticuerpo dirigido contra fosfo-S6 (Ser 235/236) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE. UU., n° 2211) a una dilución 1/200 en PBS/ leche al 1%/Tween 20 al 0,3 %. A continuación, los pocillos se lavaron dos veces con PBS y las placas se incubaron durante una hora a 37 °C en PBS/ leche al 1%/Tween 20 al 0,3 % con 1 µg/ml de DAPI (4,6-diamino-2-fenilindol) más una dilución 1/500 de un anticuerpo secundario de cabra dirigido contra IgG de conejo conjugado con Cy5™ (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido). Los pocillos se lavaron dos veces con PBS y en cada uno de estos se dejaron 40 µl de PBS para el análisis de inmunofluorescencia. Las imágenes de fluorescencia en los canales de DAPI y Cy5™ se obtuvieron, almacenaron y analizaron automáticamente mediante un instrumento Cellomics ArrayScan™ IV (Cellomics, Pittsburgh, EE. UU.); se usó el algoritmo de citotoxicidad de Cellomics para cuantificar la fluorescencia citoplásmica asociada con fosfo-S6 (parámetro de la señal de Cy5™: "Mean Lyso Mass-pH") para cada célula en 10 campos por pocillo que finalmente se expresó como un valor poblacional medio. A menos que se indique lo contrario, los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EE. UU.

Los compuestos de la fórmula (I) probados según se describe anteriormente resultaron tener una notable actividad inhibidora de ALK, IGF-1R y JAK2. Típicamente, la actividad inhibidora en ensayos bioquímicos es inferior a 0,3 µM.

40 Véase como ejemplo la tabla 1 siguiente que contiene los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención probados en un ensayo bioquímico como inhibidores de las cinasas ALK, IGF-1R y JAK2 (CI<sub>50</sub> µM), en comparación con el compuesto más próximo de la técnica anterior (compuesto de referencia), descrito en el documento WO 03/028720, página 72, tabla XI, compuesto A07-M1-B01.

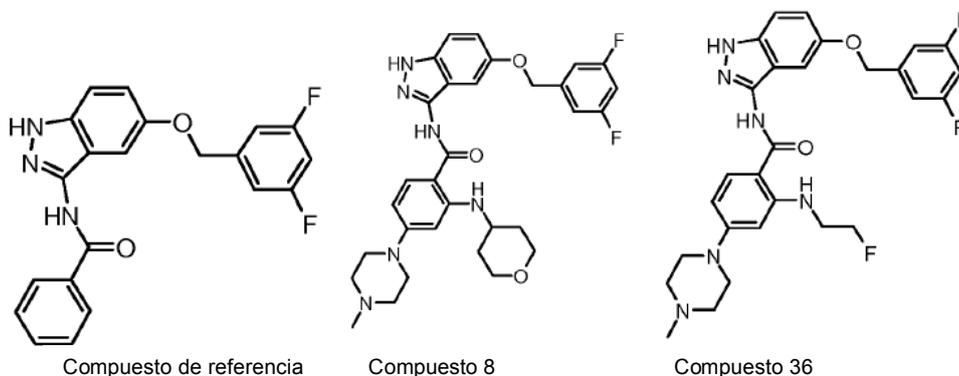


Tabla 1

Compuesto n°	Ensayo bioquímico de CI <sub>50</sub> (µM) para ALK	Ensayo bioquímico de CI <sub>50</sub> (µM) para IGF-1R	Ensayo bioquímico de CI <sub>50</sub> (µM) para JAK2
8	0,02	0,14	0,02
36	0,01	0,20	0,01
Compuesto de referencia	1,87	>10	0,22

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer como radioterapia o un régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunitarios, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasas (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasas, inhibidores de tirosina-cinasas, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil-transferasas, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II y similares.

10 Si se formulan como dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes conocidos contra el cáncer cuando una formulación combinada es inapropiada.

20 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención adecuados para su administración a un mamífero, por ejemplo, a humanos, pueden administrarse por las vías habituales y los niveles de dosificación dependen de la edad, el peso, el estado del paciente y la vía de administración.

25 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración por vía oral de un compuesto de la fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg por dosis de una a cinco veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de dosificación diversas, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intrarraquídea.

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

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente de acuerdo con métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles; aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes, humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulación, preparación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

45 Las dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener como vehículo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

50 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones 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 lidocaína o clorhidrato de lidocaína.

55 Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener agua estéril como vehículo o, preferentemente, pueden estar en forma de disoluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo.

60 Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aceite de coco, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitán o lecitina.

A continuación se presentan los ejemplos siguientes con el fin de ilustrar mejor la presente invención sin que ello suponga ninguna limitación de la misma.

65 **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

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

5

Las formas abreviadas y abreviaturas usadas en este documento tienen el significado siguiente:

g (gramos)	mg (miligramos)
ml (mililitros)	mM (milimolar)
$\mu$ M (micromolar)	mmol (milimoles)
h (horas)	MHz (megahercios)
mm (milímetros)	Hz (hercios)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	TLC (cromatografía en capa fina)
t. a. (temperatura ambiente)	TEA (triethylamina)
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)
EtOAc (acetato de etilo)	s. a. (singlete ancho)
TBDMS (dimetil- <i>tert</i> -butilsililo)	Ac (acetilo)
Boc (terc-butiloxicarbonilo)	Ac <sub>2</sub> O (anhídrido acético)
NaH (hidruro de sodio, al 60 % en aceite mineral)	ESI (ionización por electrospray)
RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa)	

10 A continuación se presentan los ejemplos siguientes con el fin de ilustrar mejor la presente invención sin que ello suponga ninguna limitación de la misma.

Según se usa en este documento, los símbolos y convenciones usados en los procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica actual, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

15

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, fueron de la mejor calidad y se usaron sin purificaciones adicionales. Los disolventes anhidros como DMF, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tolueno se obtuvieron de la empresa Aldrich Chemical. Todas las reacciones con participación de compuestos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósferas de nitrógeno o de argón.

20

### Métodos generales de purificación y analíticos

25 La cromatografía rápida se llevó a cabo en gel de sílice (Merck calidad 9395, 60 Å). La HPLC se llevó a cabo en una columna XTerra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu$ m) de Waters con un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector PDA 996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electrospray (ESI). La fase móvil A fue un tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B fue agua-acetonitrilo (5:95). Gradiente del 10 al 90 % de B en ocho minutos, mantenido en el 90 % de B durante 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Tasa de flujo de 1 ml/min. Volumen de inyección de 10  $\mu$ l. Intervalo de masas de 100 a 800 uma, con barrido completo. Tensión capilar de 2,5 kV; temperatura de la fuente de 120 °C; tensión de cono de 10 V. Los tiempos de retención (HPLC t.r.) se indican en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se indican como relación m/z.

30

35 En caso necesario, los compuestos se purificaron por HPLC preparativa en una columna Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5  $\mu$ m) de Waters o en una columna XTerra RP 18 (30 x 50 mm, 5  $\mu$ m) de Waters con un sistema de HPLC preparativa Waters 600 equipado con un detector PDA 996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZMD equipado con ionización por electrospray, en modo positivo. La fase móvil A fue agua-ácido trifluoroacético al 0,01 % y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente del 10 al 90 % de B en ocho minutos, mantenido en el 90 % de B durante 2 minutos. Tasa de flujo de 20 ml/min. Como alternativa, la fase móvil A fue agua-NH<sub>3</sub> al 0,1 % y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente del 10 al 90 % de B en ocho minutos, mantenido en el 100 % de B durante 2 minutos. Tasa de flujo de 20 ml/min.

40

La espectrometría RMN <sup>1</sup>H se llevó a cabo en un aparato Mercury VX 400 operado a 400,45 MHz y equipado con una sonda de resonancia doble de 5mm (<sup>1</sup>H(<sup>15</sup>N-<sup>31</sup>P) ID\_PFG Varian).

## 45 Preparación 1

### Etapa a

#### Preparación de 5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo

Una disolución de 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (60 g, 354 mmol), (3,5-difluorofenil)metanol (52,14 ml, 460 mmol) y carbonato de cesio (155 g, 460 mmol) en DMF anhidra (720 ml) se agitó a 70 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (7 l) en agitación. El precipitado así obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para dar 95 g (rendimiento del 92 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,37 (s, 2H) 7,18-7,30 (m, 3H) 7,55 (dd, *J* = 9,27 y 2,80 Hz, 1H) 7,86 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H) 8,39 (d, *J* = 9,27 Hz, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**5-(benciloxi)-2-nitrobenzonitrilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,32 (s, 2H) 7,36-7,56 (m, 6H) 7,82 (d, *J* = 2,82 Hz, 1H) 8,35 (d, *J* = 9,31 Hz, 1H)

**5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,38 (s, 2H) 7,34 (m, 2H) 7,50 (m, 1H) 7,59 (dd, *J* = 9,33 y 2,87 Hz, 1H) 7,91 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H) 8,40 (d, *J* = 9,27 Hz, 1H)

**5-[(3-fluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo**

ESI (+) MS *m/z* 273 (MH<sup>+</sup>)

**5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo**

ESI (+) MS *m/z* 325 (MH<sup>+</sup>)

**5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-2-nitrobenzonitrilo**

ESI (+) MS *m/z* 305 (MH<sup>+</sup>)

**2-nitro-5-[(3-fenoxibencil)oxi]benzonitrilo**

ESI (+) MS *m/z* 347 (MH<sup>+</sup>)

**Etapa b**

**Preparación de 2-amino-5-[(3,5-difluorobencil)oxi]benzonitrilo**

Una mezcla de 5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo (1 g, 3,44 mmol) y paladio al 5 % sobre carbono (150 mg) en 1,4 dioxano (20 ml) se trató en atmósfera de hidrógeno (40 psi o 0,28 MPa) a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó a sequedad para dar 770 mg (rendimiento del 86 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,03 (s, 2H) 5,63 (s, 2H) 6,77 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 7,04-7,06 (m, 1H) 7,07-7,12 (m, 1H) 7,11-7,15 (m, 2H) 7,16-7,22 (m, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**2-amino-5-(benciloxi)benzonitrilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 4,97 (s, 2H) 5,57 (s. a., 2H) 6,74 (d, *J* = 8,92 Hz, 1H) 7,03 (m, 2H) 7,30-7,40 (m, 5H)

**2-amino-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]benzonitrilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,03 (s, 2H) 5,65 (s, 2H) 6,76-6,79 (m, 1H) 7,08-7,12 (m, 2H) 7,22-7,27 (m, 1H) 7,28-7,34 (m, 1H) 7,35-7,41 (m, 1H)

**2-amino-5-[(3-fluorobencil)oxi]benzonitrilo**

ESI (+) MS *m/z* 243 (MH<sup>+</sup>)

**2-amino-5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]benzonitrilo**

ESI (+) MS  $m/z$  295 ( $MH^+$ )

**2-amino-5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]benzonitrilo**

5

ESI (+) MS  $m/z$  275 ( $MH^+$ )

**2-amino-5-[(3-fenoxibencil)oxi]benzonitrilo**

10 5 ESI (+) MS  $m/z$  317 ( $MH^+$ )

**Etapa c**

**Preparación de 2-amino-5-[(3,5-difluorobencil)oxi]benzonitrilo**

15

Una disolución de hidrosulfito de sodio al 85 % (38,1 g, 186 mmol) en agua (200 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-2-nitrobenzonitrilo (9 g, 31 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (5,86 g, 21,1 mmol) en diclorometano (200 ml) con agitación vigorosa. Después de dos horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió NaOH 2 N (200 ml) para alcanzar un pH de 12. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas y se trataron durante tres horas con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua, una disolución saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 7,6 g (rendimiento del 94 %) del compuesto del título.

20

25 **Etapa d**

**Preparación de 5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-amina**

30

Una disolución de nitrito de sodio (13 g, 190 mmol) en agua (15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla fría (0°C) de 2-amino-5-[(3,5-difluorobencil)oxi]benzonitrilo (42,9, 165 mmol) en ácido clorhídrico al 37 % (340 ml). Después de dos horas, la mezcla de reacción resultante se añadió durante un periodo de una hora a una suspensión fría preparada previamente de cloruro de estaño(II) (250 g, 1,32 mol) en ácido clorhídrico al 37 % (286 ml), tratando de mantener la temperatura por debajo de 10 °C. Después de una hora, la mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (400 ml) y se le añadió NaOH al 35 % (735 ml) para obtener un pH de 9-10. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1 l) y se lavó con EtOAc (2 x 0,5 l). Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/ $NH_3$  7M en MeOH, 96:4, como eluyente para dar 34,7 g del compuesto del título (rendimiento del 76 %).

35

40 RMN  $^1H$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,11 (s, 2H) 5,14 (s, 2H) 6,95 (dd,  $J$  = 8,90 y 2,44 Hz, 1H) 7,14-7,24 (m, 4H) 7,26 (d,  $J$  = 2,32 Hz, 1H) 11,21 (s, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

45 **5-(benciloxi)-1H-indazol-3-amina**

RMN  $^1H$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,04 (s, 2H) 5,15 (s, 2H) 7,01 (dd,  $J$  = 8,93 y 2,36 Hz, 1H) 7,13 (dd,  $J$  = 8,92 y 0,65 Hz, 1H) 7,26-7,47 (m, 6H)

50 **5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-amina**

RMN  $^1H$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,11 (s, 2H) 5,14-5,28 (m, 2H) 7,01 (dd,  $J$  = 8,90, 2,44 Hz, 1H) 7,16-7,20 (m, 1H) 7,22-7,29 (m, 1H) 7,29-7,36 (m, 1H) 7,32 (d,  $J$  = 1,83 Hz, 1H) 7,43 (ddd,  $J$ =8,87, 5,64 y 3,17 Hz, 1H) 11,23 (s. a., 1H)

55

**5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-amina**

ESI (+) MS  $m/z$  258 ( $MH^+$ )

60 **5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-amina**

ESI (+) MS  $m/z$  310 ( $MH^+$ )

**5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1H-indazol-3-amina**

65

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,55 (d, *J* = 6,46 Hz, 3H) 5,39 (c, *J* = 6,46 Hz, 1H) 6,96 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 7,05-7,19 (m, 5H) 11,22 (s. a., 1H)

**5-[(3-fenoxibencil)oxi]-1H-indazol-3-amina**

5 ESI (+) MS *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>)

**Preparación 2**

10 **Etapa a**

**Preparación de 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-nitrobenzotrilo**

15 El compuesto 5-fluoro-2-nitrobenzotrilo (5 g, 30,1 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se trató primeramente con carbonato de cesio (11,77 g, 36,12 mmol) y después con 3,5-difluorofenol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se vertió en agua helada (600 ml). Después de agitar durante dos horas, se filtró con succión un sólido amarillo pálido que se lavó con agua y después se secó al vacío a 50 °C para dar 7,73 g del compuesto del título con un rendimiento del 93 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,05-7,13 (m, 2H) 7,22 (tt, *J*=9,39 y 2,32 Hz, 1H) 7,56 (dd, *J* = 9,27 y 2,80 Hz, 1H) 7,96 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H) 8,41 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

25 **2-nitro-5-fenoxibenzotrilo**

ESI (+) MS *m/z* 241 (MH<sup>+</sup>)

**5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrobenzotrilo**

30 ESI (+) MS *m/z* 259 (MH<sup>+</sup>)

**5-[4-(benciloxi)fenoxi]-2-nitrobenzotrilo**

35 ESI (+) MS *m/z* 347 (MH<sup>+</sup>)

**2-nitro-5-(4-fenoxifenoxi)benzotrilo**

ESI (+) MS *m/z* 333 (MH<sup>+</sup>)

40 **5-[3-(benciloxi)fenoxi]-2-nitrobenzotrilo**

ESI (+) MS *m/z* 347 (MH<sup>+</sup>)

45 **Etapa b**

**Preparación de 2-amino-5-(3,5-difluorofenoxi)benzotrilo**

50 El compuesto 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-nitrobenzotrilo (7,65 g, 27,7 mmol) en dioxano (80 ml) se trató con Pd/C al 10 % (765 mg) y se hidrogenó a 45 psi (0,31 MPa). Después de seis horas, la reacción se filtró a través de un embudo de Celite y se lavó con MeOH. Se evaporaron las sustancias volátiles. Después de la purificación en gel de sílice (eluyente hexano:EtOAc 7:3), se obtuvieron 4,82 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 71 %.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 6,07 (s, 2H) 6,57-6,66 (m, 2H) 6,85 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 6,91 (tt, *J* = 9,33, 2,32 Hz, 1H) 7,16 (dd, *J* = 9,02 y 2,93 Hz, 1H) 7,27 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

60 **2-amino-5-fenoxibenzotrilo**

ESI (+) MS *m/z* 211 (MH<sup>+</sup>)

**5-(3-fluorofenoxi)-2-aminobenzotrilo**

65 ESI (+) MS *m/z* 229 (MH<sup>+</sup>)

**5-[4-(benciloxi)fenoxi]-2-aminobenzonitrilo**ESI (+) MS *m/z* 317 (MH<sup>+</sup>)

5

**2-amino-5-(4-fenoxifenoxi)benzonitrilo**ESI (+) MS *m/z* 303 (MH<sup>+</sup>)10 **5-[3-(benciloxi)fenoxi]-2-aminobenzonitrilo**ESI (+) MS *m/z* 317 (MH<sup>+</sup>)**Etapa c**

15

**Preparación de 5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-amina**

El compuesto 2-amino-5-(3,5-difluorofenoxi)benzonitrilo (4,78 g, 19,45 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico al 36 % (45 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con nitrito de sodio (1,54 g, 22,37 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante tres horas y después se añadió cuidadosamente a esta temperatura a cloruro de estaño (29,51 g, 155,62 mmol) en ácido clorhídrico al 36 % (45 ml) a 4 °C con agitación. Después de dos horas, se añadió hidróxido de sodio al 35 % (110 ml) con enfriamiento (pH final: 10). La mezcla gris se resuspendió en EtOAc (100 ml), se agitó durante una hora y se filtró. A continuación, el sólido gris se lavó exhaustivamente con EtOAc fresco (400 ml). Se separó la fase orgánica que se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dejar 4,5 g de un sólido amarillo pálido. El sólido se trató con 25 ml de hexano:EtOAc 7:3 y se calentó a la temperatura de reflujo, se enfrió y se filtró para dar, después de secarlo al vacío a 50 °C, 3,17 g del compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 62 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5,33 (s, 2H) 6,57-6,67 (m, 2H) 6,92 (tt, *J* = 9,33 y 2,32 Hz, 1H) 7,06 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,32 (dd, *J* = 8,84 y 0,55 Hz, 1H) 7,48 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 11,50 (s, 1H)

30

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**5-fenoxi-1*H*-indazol-3-amina**

35

ESI (+) MS *m/z* 226 (MH<sup>+</sup>)**5-(3-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-amina**

40

ESI (+) MS *m/z* 244 (MH<sup>+</sup>)**5-[4-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-amina**

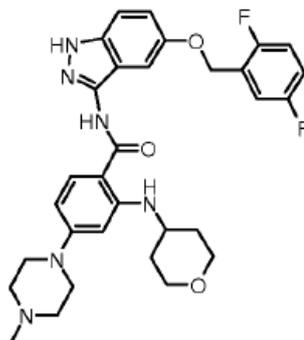
45

ESI (+) MS *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>)**5-(4-fenoxifenoxi)-1*H*-indazol-3-amina**ESI (+) MS *m/z* 318 (MH<sup>+</sup>)50 **5-[3-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-amina**ESI (+) MS *m/z* 332 (MH<sup>+</sup>)**Ejemplo 1**

55

**Etapa d*****N*-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 11)**

60

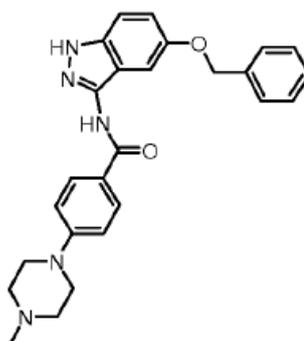


5 El clorhidrato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico (590 mg, 1,31 mmol) en DCM anhidro (10 ml) y en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo y se trató primeramente con una gota de DMF y después con cloruro de oxalilo (2,62 mmol, 0,228 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la disolución se evaporó y el sólido se secó al vacío. El cloruro del ácido crudo se disolvió en 20 ml de piridina anhidra, se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-amina (300 mg, 1,09 mmol) en 15 ml de piridina. La reacción se dejó durante la noche a 4 °C. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Se recogieron las fases orgánicas, que se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se diluyó con MeOH (10 ml) y se calentó a 80 °C en presencia de trietilamina (2,5 ml). Después de tres horas, se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (DCM/MeOH 92:8) para dar 470 mg (rendimiento del 75 %) del compuesto del título.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,29-1,44 (m, 2H) 1,88-1,99 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,46 (s.a. 4H) 3,24-3,29 (m, 4H) 3,45-3,55 (m, 2H) 3,64-3,73 (m, 1H) 3,78-3,86 (m, 2H) 5,11 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 9,08 y 2,13 Hz, 1H) 7,09-7,14 (m, 2H) 7,21-7,27 (m, 1H) 7,27-7,34 (m, 1H) 7,42 (dd, *J* = 8,54 y 0,73 Hz, 1H) 7,40-7,45 (m, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,28 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

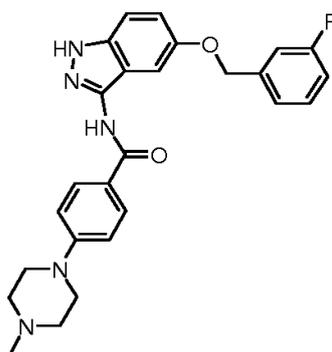
De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

25 **N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 1)**



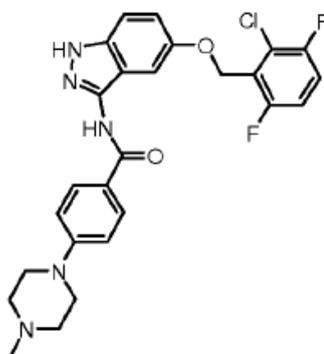
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,28 (s, 3H) 2,43-2,59 (m, 4H) 3,24-3,35 (m, 4H) 5,06 (s, 2H) 7,04 (d, *J* = 9,14 Hz, 2H) 7,11 (dd, *J* = 9,02 y 2,07 Hz, 1H) 7,18 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,31-7,36 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 3H) 7,46-7,50 (m, 2H) 7,98 (m, 2H) 10,35 (s. a., 1H) 12,60 (s, 1H)

**N-[5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 2)**



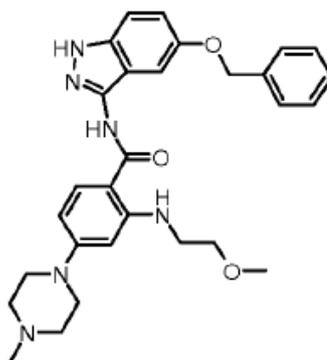
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,35 (s. a., 3H) 2,55-2,67 (m, 4H) 3,27-3,40 (m, 4H) 5,09 (s, 2H) 7,04 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 7,10-7,20 (m, 3H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,39-7,47 (m, 2H) 7,98 (d, *J* = 8,90 Hz, 2H) 10,36 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

**N-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 4)**



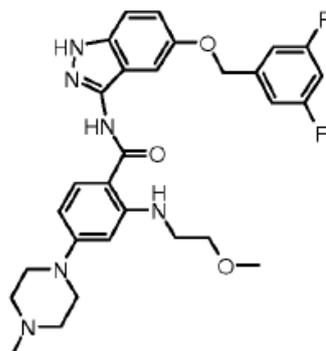
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 3H) 2,44-2,48 (m, 4H) 3,30 (m, 4H) 5,14 (d, *J* = 1,46 Hz, 2H) 7,02 (d, *J* = 9,15 Hz, 2H) 7,06 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,24 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,34-7,43 (m, 1H) 7,39-7,45 (m, 1H) 7,57 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H) 7,98 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,37 (s, 1H) 12,64 (s, 1H)

15 **N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 3)**



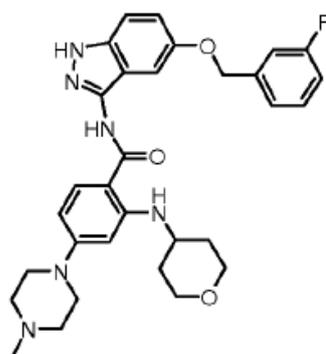
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,26 (s, 3H) 3,55 (t, *J* = 5,30 Hz, 2H) 5,06 (s, 2H) 6,13 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,28 (dd, *J* = 8,96 y 2,13 Hz, 1H) 7,06-7,12 (m, 2H) 7,30-7,35 (m, 1H) 7,36-7,43 (m, 2H) 7,45-7,49 (m, 2H) 7,81 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 8,26 (t, *J* = 5,12 Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

**N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-2-[(2-metoxietil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 5)**



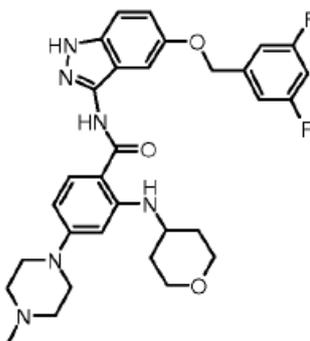
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,23 (s, 3H) 2,40-2,47 (m, 4H) 3,25 (s, 3H) 3,25-3,31 (m, 6H) 3,53 (t, *J* = 5,30 Hz, 2H) 5,10 (s, 2H) 6,08 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J* = 9,02 y 2,19 Hz, 1H) 7,08 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,15-7,23 (m, 3H) 7,41 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,22 (t, *J* = 5,24 Hz, 1H) 10,02 (s, 1H) 12,58 (s, 1H)

10 **N-[5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 7)**



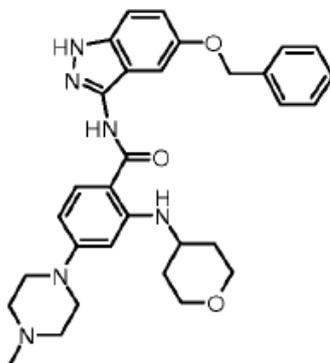
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,29-1,42 (m, 2H) 1,90-1,97 (m, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,42-2,46 (m, 4H) 3,25 (d, *J* = 5,24 Hz, 4H) 3,46-3,53 (m, 2H) 3,64-3,73 (m, 1H) 3,81 (ddd, *J* = 11,58, 3,90 y 3,78 Hz, 2H) 5,09 (s, 2H) 6,14 (d, 1H) 6,24 (dd, 1H) 7,07 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,09-7,12 (m, 1H) 7,12-7,16 (m, 1H) 7,27 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,30 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 7,39 (d, 1H) 7,41-7,45 (m, 1H) 7,79 (d, 1H) 8,28 (d, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

20 **N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 8)**



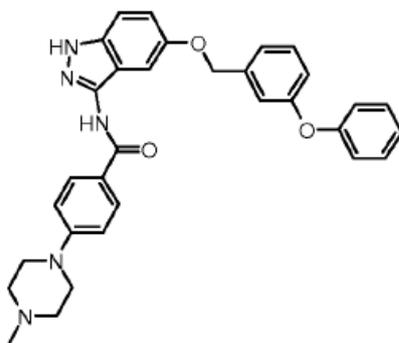
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,30-1,42 (m, 2H) 1,89-1,99 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,46 (s. a., 4H) 3,26 (s. a., 4H) 3,44-3,55 (m, 2H) 3,63-3,76 (m, 1H) 3,78-3,86 (m, 2H) 5,12 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 9,02, 2,19 Hz, 1H) 7,07 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,12-7,15 (m, 1H) 7,15-7,21 (m, 3H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,79 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,28 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

**N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 6)**



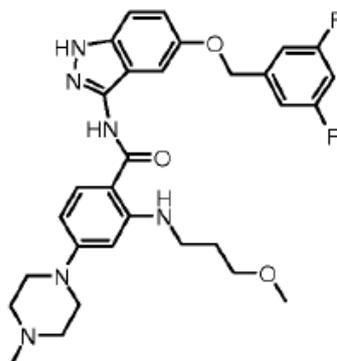
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,31-1,46 (m, 2H) 1,95 (dd, *J* = 13,66 y 2,80 Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,42-2,47 (m, 4H) 3,23-3,31 (m, 4H) 3,46-3,54 (m, 2H) 3,66-3,75 (m, 1H) 3,78-3,87 (m, 2H) 5,07 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,84 y 2,26 Hz, 1H) 7,07-7,12 (m, 2H) 7,29-7,35 (m, 1H) 7,36-7,42 (m, 3H) 7,45-7,49 (m, 2H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,31 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

10 **4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-{5-[(3-fenoxibencil)oxi]-1H-indazol-3-il}benzamida (cp. 39)**



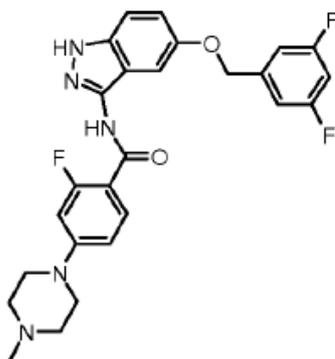
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,27 (s, 3H) 2,52 (m, 4H) 3,35 (m, 4H) 5,07 (s, 2H) 6,96 (m, 1H) 7,03 (m, 4H) 7,11 (m, 4H) 7,25 (m, 1H) 7,40 (m, 4H) 7,96 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,34 (s, 1H) 12,61 (m, 1H)

15 **N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-2-[(3-metoxipropil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 31)**



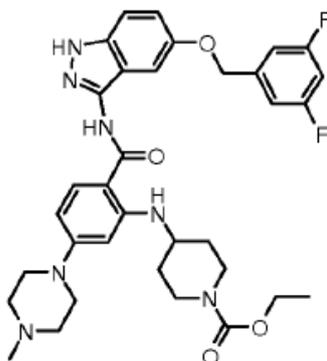
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,80 (q, *J* = 6,29 Hz, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,42-2,47 (m, 4H) 3,15-3,21 (m, 2H) 3,22 (s, 3H) 3,25-3,29 (m, 4H) 3,42 (t, *J* = 6,29 Hz, 2H) 5,11 (s, 2H) 6,07 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J* = 8,93 y 2,04 Hz, 1H) 7,09 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,13 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,15-7,23 (m, 3H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 8,93 Hz, 1H) 8,19 (t, *J* = 5,18 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,58 (s, 1H)

25 **N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 33)**



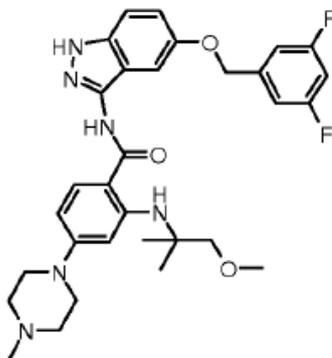
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 3H) 2,46 (s. a., 4H) 3,26-3,34 (m, 4H) 5,12 (s, 2H) 6,79-6,85 (m, 1H) 6,84-6,88 (m, 1H) 7,14 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,16-7,20 (m, 1H) 7,21 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 7,21-7,25 (m, 2H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,68 (t, *J* = 8,84 Hz, 1H) 10,04 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H) 12,63 (s, 1H)

**4-[[2-((3,5-difluorobencil)oxi)-1H-indazol-3-il]carbamoi]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo (cp.35)**



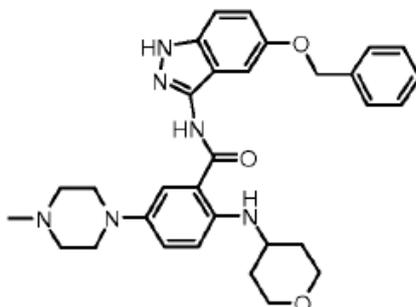
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,15 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H) 1,22-1,33 (m, 2H) 1,89-1,97 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,42-2,49 (m, 4H) 3,09-3,19 (m, 2H) 3,26-3,31 (m, 4H) 3,66-3,72 (m, 1H) 3,72-3,81 (m, 2H) 4,01 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H) 5,11 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,99 y 1,97 Hz, 1H) 7,06 (d, *J* = 2,42 Hz, 1H) 7,13 (dd, *J* = 9,02 y 2,42 Hz, 1H) 7,13-7,16 (m, 1H) 7,16-7,22 (m, 2H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H) 8,29 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

20 **N-5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 34)**



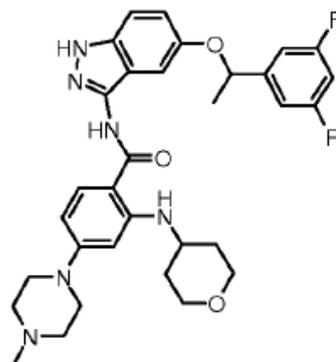
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,31 (s, 6H) 2,25 (s, 3H) 2,44-2,49 (m, 4H) 3,22-3,26 (m, 4H) 3,27 (s, 3H) 3,36 (s, 2H) 5,12 (s, 2H) 6,28 (dd, *J* = 8,87 y 2,26 Hz, 1H) 6,31 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,10 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,14 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,16-7,23 (m, 3H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,75 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H) 8,21 (s, 1H) 10,11 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

**N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 9)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,28-1,42 (m, 2H) 1,89-1,96 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,46-2,50 (m, 4H) 3,03-3,08 (m, 4H) 3,41-3,49 (m, 2H) 3,51-3,63 (m, 1H) 3,77-3,87 (m, 2H) 5,08 (s, 2H) 6,81 (d, *J* = 9,27 Hz, 1H) 7,06-7,14 (m, 3H) 7,30-7,44 (m, 6H) 7,47 (d, *J* = 6,83 Hz, 2H) 10,53 (s, 1H) 12,65 (s, 1H)

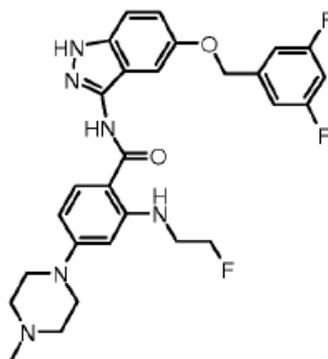
10 ***N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 10)**



15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,30-1,42 (m, 2H) 1,54 (d, *J* = 6,34 Hz, 3H) 1,91-1,98 (m, 2H) 2,27 (s. a., 3H) 2,44-2,50 (m, 4H) 3,24-3,31 (m, 4H) 3,46-3,54 (m, 2H) 3,63-3,74 (m, 1H) 3,83 (d, *J* = 10,73 Hz, 2H) 5,50 (c, *J* = 6,30 Hz, 1H) 6,15 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,24 (dd, *J* = 8,96 y 2,13 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,04-7,12 (m, 2H) 7,12-7,17 (m, 2H) 7,37 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 8,27 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H) 10,01 (s, 1H) 12,55 (s, 1H)

20 Los enantiómeros individuales (cp. 16 y cp. 17) se obtuvieron por HPLC quiral preparativa con un sistema de columna Daicel Chiralpak AD 250 x 20 mm, 10 μm y hexano/etanol 30:70 como eluyente.

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 36)**

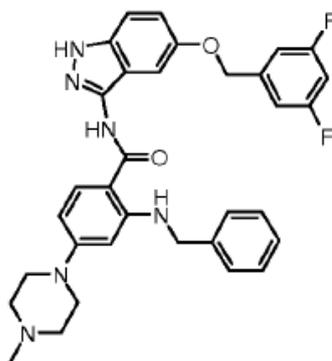


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,23 (s, 3H) 2,44 (s. a., 4H) 3,28 (s. a., 4H) 3,42-3,54 (m, 2H) 4,52-4,66 (m, 2H) 5,10 (s, 2H) 6,12 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H) 6,27 (dd, *J* = 8,98 y 2,12 Hz, 1H) 7,07 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J* =

9,05 y 2,26 Hz, 1H) 7,15-7,22 (m, 3H) 7,41 (d,  $J = 9,05$ , 1H) 7,80 (d,  $J = 8,98$  Hz, 1H) 8,38 (t,  $J = 5,49$  Hz, 1H) 10,10 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

**2-(bencilamino)-*N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 37)**

5

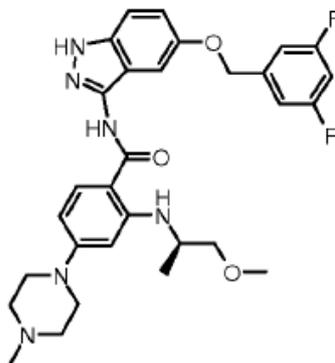


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 2,23 (s, 3H) 2,39-2,44 (m, 4H) 3,19-3,24 (m, 4H) 4,40 (d,  $J = 5,37$  Hz, 2H) 5,10 (s, 2H) 6,09 (d,  $J = 2,32$  Hz, 1H) 6,26 (dd,  $J = 9,02$  y 2,32 Hz, 1H) 7,09 (d,  $J = 2,07$  Hz, 1H) 7,10-7,17 (m, 1H) 7,17-7,21 (m, 3H) 7,21-7,26 (m, 1H) 7,29-7,35 (m, 2H) 7,36-7,40 (m, 2H) 7,41 (d,  $J = 9,27$  Hz, 1H) 7,81 (d,  $J = 9,15$  Hz, 1H) 8,62 (t,  $J = 5,55$  Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

10

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-2-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]amino}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 32)**

15

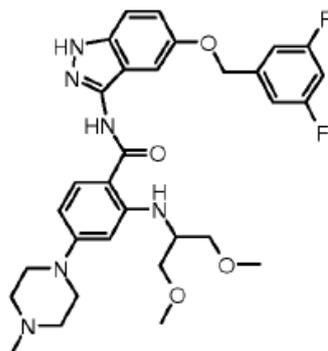


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,14 (d,  $J = 6,46$  Hz, 3H) 2,23 (s, 3H) 2,42-2,47 (m, 4H) 3,24-3,28 (m, 4H) 3,27 (s, 3H) 3,29-3,33 (m, 1H) 3,35-3,40 (m, 1H) 3,74-3,84 (m, 1H) 5,12 (s, 2H) 6,13 (d,  $J = 2,13$  Hz, 1H) 6,24 (dd,  $J = 9,02$  y 2,13 Hz, 1H) 7,08 (d,  $J = 2,29$  Hz, 1H) 7,13 (dd,  $J = 8,99$  y 2,29 Hz, 1H) 7,16-7,24 (m, 3H) 7,42 (d,  $J = 8,99$  Hz, 1H) 7,77 (d,  $J = 9,02$  Hz, 1H) 8,19 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H) 10,01 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

20

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 38)**

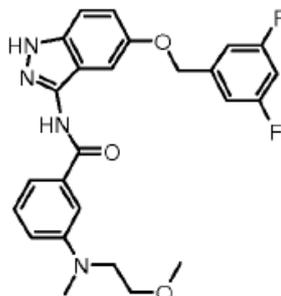
25



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,25 (s, 3H) 2,47 (m, 4H) 3,27-3,35 (m, 10H) 3,42 (d, *J* = 5,12 Hz, 4H) 3,79-3,90 (m, 1H) 5,11 (s, 2H) 6,19 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 6,26 (dd, *J* = 9,02 y 2,19 Hz, 1H) 7,08 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,14 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,16-7,22 (m, 3H) 7,43 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,31 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H) 10,02 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

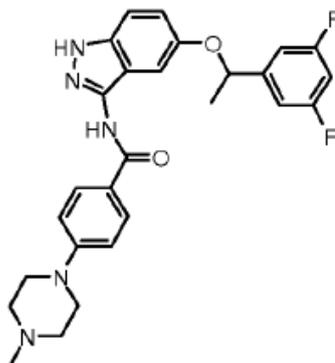
5

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzamida (cp. 44)**



10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,00 (s, 3H) 3,27 (s, 3H) 3,50-3,62 (m, 4H) 5,12 (s, 2H) 6,94 (m, 1H) 7,13-7,22 (m, 5H) 7,31 (m, 2H) 7,36 (s, 1H) 7,41-7,46 (m, 1H) 10,56 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

***N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 45)**

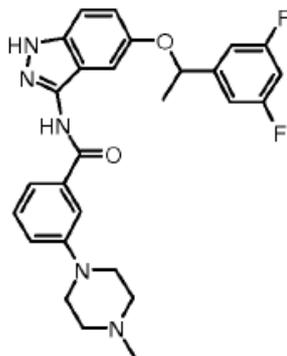


15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,54 (d, *J* = 6,34 Hz, 3H) 2,24 (s, 3H) 2,45-2,49 (m, 4H) 3,28-3,34 (m, 4H) 5,48 (c, *J* = 6,34 Hz, 1H) 7,02 (d, *J* = 9,15 Hz, 2H) 7,05-7,18 (m, 5H) 7,34-7,39 (m, 1H) 7,94 (d, *J* = 8,90 Hz, 2H) 10,30 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

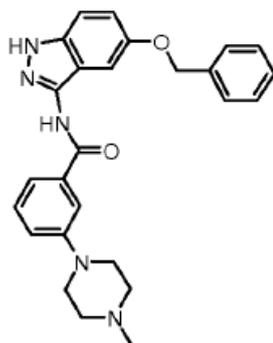
20

***N*-{5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 46)**



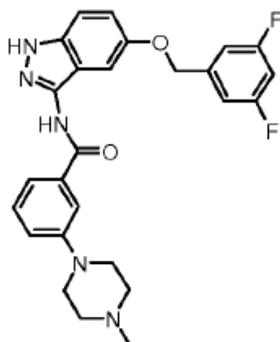
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,55 (d, *J* = 6,34 Hz, 3H) 2,26 (s, 3H) 2,47-2,53 (m, 4H) 3,21-3,28 (m, 4H) 5,49 (c, *J* = 6,10 Hz, 1H) 7,05-7,20 (m, 6H) 7,32-7,40 (m, 2H) 7,45 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 10,55 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

***N*-{5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 50)**



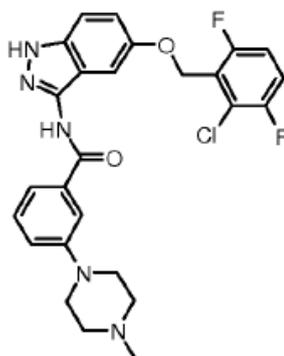
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,85 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,09-3,26 (m, 4H) 3,58 (s. a., 2H) 3,95-4,00 (m, 2H) 5,07 (s, 2H) 7,12 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,19-7,22 (m, 1H) 7,25-7,50 (m, 8H) 7,58 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H) 7,68 (s, 1H) 10,66 (s, 1H) 12,69 (s. a., 1H)

**N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 59)**



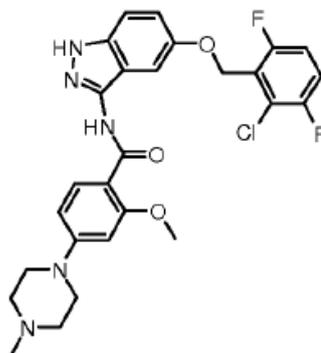
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,29-2,38 (m, 3H) 2,57 (d, *J* = 18,17 Hz, 4H) 3,22-3,35 (m, 4H) 5,12 (s, 2H) 7,12-7,27 (m, 6H) 7,37 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,44 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,47-7,51 (m, 1H) 7,63 (s, 1H) 10,62 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

15 **N-{5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 52)**



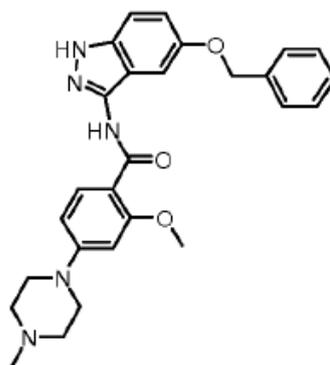
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,83 (m, 3H) 3,18 (m, 4H) 3,58 (m, 2H) 3,99 (m, 2H) 5,15 (d, *J* = 1,22 Hz, 2H) 7,09 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,20-7,33 (m, 3H) 7,37-7,46 (m, 2H) 7,55-7,61 (m, 2H) 7,69 (m, 1H) 10,68 (s, 1H) 12,76 (s, 1H)

25 **N-{5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 58)**



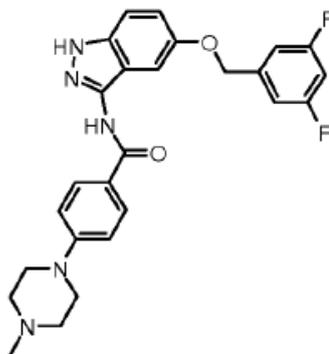
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,85 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,10-3,29 (m, 4H) 3,48-3,56 (m, 2H) 4,04 (s, 3H) 4,11 (d, *J* = 11,83 Hz, 2H) 5,17 (d, *J* = 1,46 Hz, 2H) 6,71-6,77 (m, 2H) 7,08 (dd, *J* = 9,15 y 2,32 Hz, 1H) 7,36-7,44 (m, 3H) 7,58 (td, *J* = 8,99 y 4,82 Hz, 1H) 7,92 (d, 1H) 10,02 (s, 1H) 12,66 (s. a., 1H)

**N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 57)**



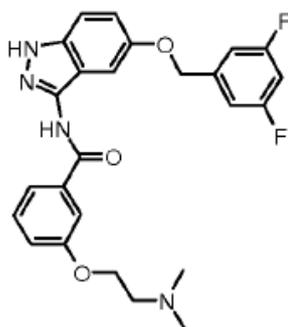
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,85 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,09-3,28 (m, 4H) 3,49-3,58 (m, 2H) 4,04 (s, 3H) 4,07-4,15 (m, 2H) 5,08 (s, 2H) 6,73 (s, 1H) 6,74-6,77 (m, 1H) 7,11 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,31-7,35 (m, 1H) 7,35-7,43 (m, 4H) 7,47-7,51 (m, 2H) 7,92 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H) 10,00 (s, 1H) 12,61 (s. a., 1H)

**N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 56)**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 3H) 2,47 (s. a., 4H) 3,30 (m, 4H) 5,10 (s, 2H) 7,02 (d, *J* = 9,15 Hz, 2H) 7,12-7,22 (m, 5H) 7,42 (dd, *J* = 8,90 y 0,73 Hz, 1H) 7,96 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,35 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

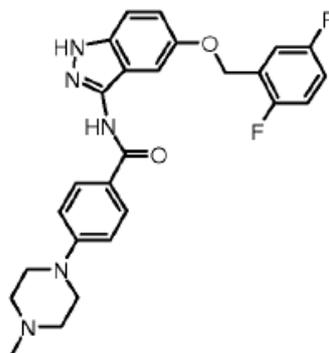
**N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida (cp. 63)**



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,26 (s, 6H) 2,70 (t, *J* = 5,43 Hz, 2H) 4,16 (t, *J* = 5,73 Hz, 2H) 5,11 (s, 2H) 7,12-7,21 (m, 6H) 7,43 (m, 2H) 7,64 (m, 2H) 10,65 (s, 1H) 12,70 (s, 1H)

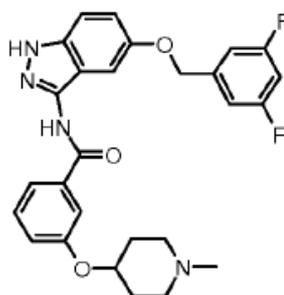
5

**N-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 68)**



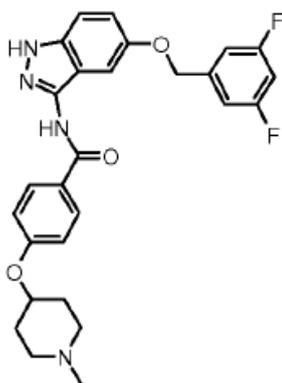
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,23 (s, 3H) 2,45 (t, *J* = 4,80 Hz, 4H) 3,30 (t, *J* = 4,70 Hz, 4H) 5,09 (s, 2H) 7,01 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H) 7,10 (dd, *J* = 9,03 y 2,32 Hz, 1H) 7,20 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,24 (ddd, *J* = 9,03, 7,57 y 3,70 Hz, 1H) 7,30 (td, *J* = 9,09 y 4,58 Hz, 1H) 7,43 (ddd, *J* = 8,79, 5,74 y 3,17 Hz, 1H) 7,41 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H) 7,96 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H) 10,35 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

15 **N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida (cp. 47)**



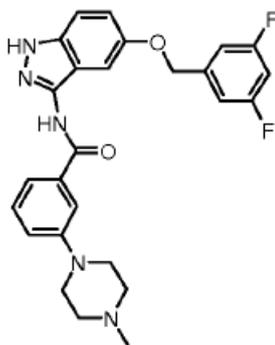
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,68 (s. a., 2H) 1,98 (s. a., 2H) 2,10-2,30 (m, 2H) 2,20 (s, 3H) 2,57-2,73 (m, 2H) 4,42-4,56 (m, 1H) 5,11 (s, 2H) 7,13-7,21 (m, 6H) 7,41 -7,45 (m, 2H) 7,62 (m, 2H) 10,63 (s, 1H) 12,70 (s, 1H)

**N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida (cp. 49)**



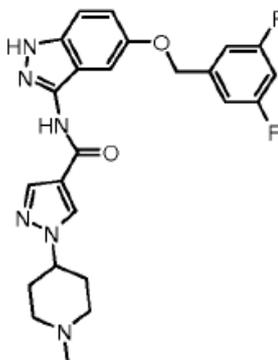
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,70 (m, 2H) 1,98 (m, 2H) 2,23 (d, *J* = 0,49 Hz, 3H) 2,28 (m, 2H) 2,67 (m, 2H) 4,53 (tt, *J* = 7,70 y 3,50 Hz, 1H) 5,10 (s, 2H) 7,08 (d, *J* = 8,90 Hz, 2H) 7,11-7,23 (m, 5H) 7,42 (dd, *J* = 8,60 y 1,04 Hz, 1H) 8,03 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H) 10,49 (s, 1H) 12,65 (s, 1H)

**N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 69)**



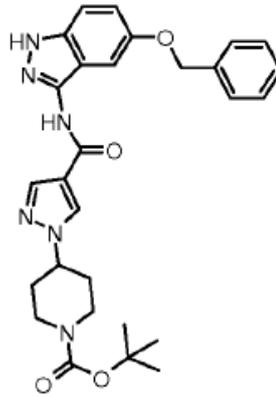
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 3H) 2,48 (t, *J* = 4,80 Hz, 4H) 3,24 (t, *J* = 4,80 Hz, 4H) 5,10 (s, 2H) 7,11 (dd, *J* = 8,97 y 2,38 Hz, 1H) 7,16 (dd, *J* = 8,36 y 2,01 Hz, 1H) 7,22 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,23- 7,28 (m, 1H) 7,30 (td, *J* = 9,03 y 4,64 Hz, 1H) 7,36 (t, *J* = 7,87 Hz, 1H) 7,42 (dd, *J* = 9,03 y 0,37 Hz, 1H) 7,44 (ddd, *J* = 8,90, 5,50 y 3,42 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H) 7,61 (s. a., 1H) 10,61 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

15 **N-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (cp. 48)**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,05 (m, 6H) 2,24 (s, 3H) 2,89 (d, *J* = 11,34 Hz, 2H) 4,20 (tt, *J* = 11,10 y 4,50 Hz, 1H) 5,09 (s, 2H) 7,13 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,16-7,22 (m, 4H) 7,41 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,45 (s, 1H) 10,33 (s, 1H) 12,63 (s, 1H)

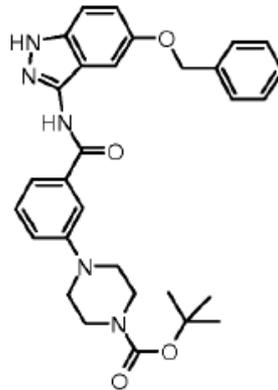
25 **4-(4-{[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]carbamoil}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



ESI (+) MS:  $m/z$  517 ( $MH^+$ )

5

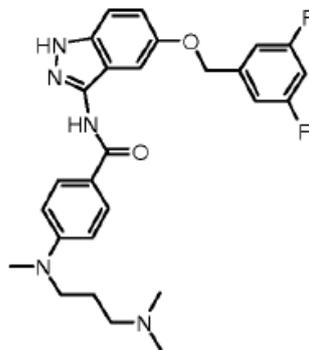
**4-(3-([5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]carbamoi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



ESI (+) MS:  $m/z$  528 ( $MH^+$ )

10

**N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]benzamida (cp. 60)**

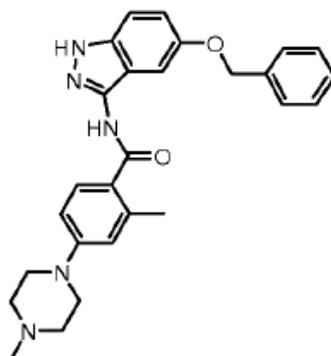


15

RMN  $^1H$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,67 (q,  $J = 6,95$  Hz, 2H) 2,16 (s, 6H) 2,25 (t,  $J = 6,89$  Hz, 2H) 2,98 (s, 3H) 3,44 (t,  $J = 7,19$  Hz, 2H) 5,09 (s, 2H) 6,76 (d,  $J = 9,15$  Hz, 2H) 7,10-7,22 (m, 5H) 7,41 (dd, 1H) 7,93 (d,  $J = 9,15$  Hz, 2H) 10,23 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

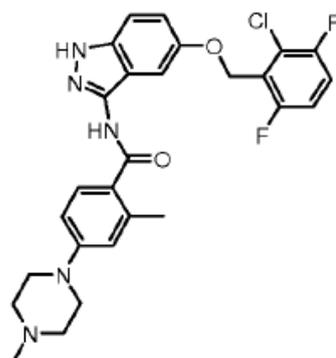
20

**N-[5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 54)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,47 (s, 3H) 2,84 (s, 3H) 3,07-3,20 (m, 4H) 3,46-3,55 (m, 2H) 3,93-4,01 (m, 2H) 5,08 (s, 2H) 6,88-6,95 (m, 2H) 7,11 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,21 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,30-7,36 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 3H) 7,45-7,51 (m, 2H) 7,56 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H) 10,29 (s, 1H) 12,56 (s, 1H)

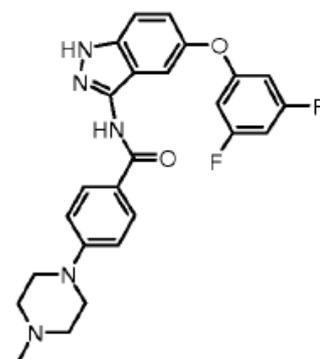
**N-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 55)**



10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,48 (s, 3H) 2,84 (s, 3H) 3,07-3,21 (m, 4H) 3,44-3,55 (m, 2H) 3,97 (d, *J* = 9,76 Hz, 2H) 5,17 (d, *J* = 1,34 Hz, 2H) 6,88-6,96 (m, 2H) 7,08 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,28 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,36-7,42 (m, 1H) 7,40-7,44 (m, 1H) 7,58 (td, *J* = 8,99 y 4,82 Hz, 2H) 10,32 (s, 1H) 12,61 (s, 1H)

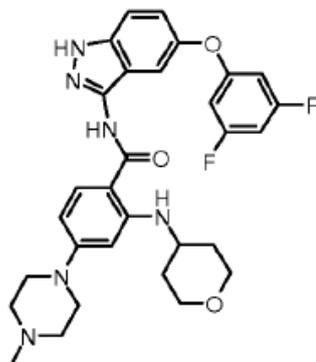
**N-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 75)**

15



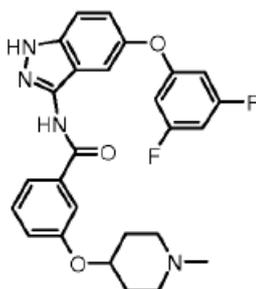
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,26 (s, 3H) 2,49 (s, 4H) 3,31 (s, 4H) 6,64 (dd, *J* = 8,84 y 2,26 Hz, 2H) 6,93 (tt, *J* = 9,31 y 2,27 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 7,20 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,48 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,58 (dd, 15 *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,53 (s, 1H) 12,88 (s, 1H)

**N-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 76)**



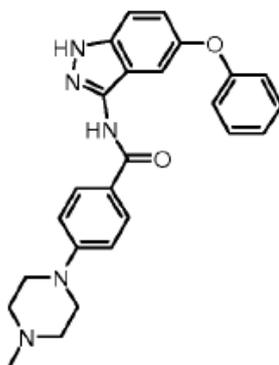
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23-1,40 (m, 2H) 1,91 (dd, *J* = 12,50 y 2,87 Hz, 2H) 2,27 (s. a., 3H) 2,42-2,56 (m, 4H) 3,24-3,34 (m, 4H) 3,43-3,52 (m, 2H) 3,66 (d, *J* = 11,95 Hz, 1H) 3,75-3,83 (m, 2H) 6,13 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 6,23 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 6,62-6,73 (m, 2H) 6,89-6,97 (m, 1H) 7,19 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,34 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,57 (dd, *J* = 8,90 y 0,61 Hz, 1H) 7,78 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,21 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,20 (s, 1H) 12,83 (s, 1H)

10 **N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida (cp. 77)**



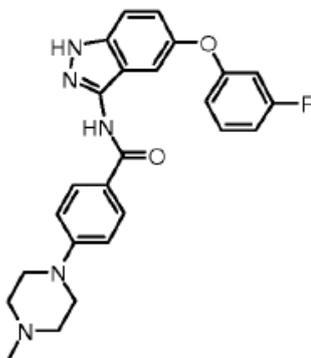
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,58-1,74 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 2H) 2,10-2,28 (m, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,57-2,66 (m, 2H) 4,48 (tt, *J* = 8,30 y 3,90 Hz, 1H) 6,58-6,68 (m, 2H) 6,92 (tt, *J* = 9,33 y 2,32 Hz, 1H) 7,16 (ddd, *J* = 8,20, 2,41 y 0,85 Hz, 1H) 7,20 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,41 (t, *J* = 8,17 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,60 (m, 2H) 10,80 (s, 1H) 12,95 (s, 1H)

20 **4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenoxy-1H-indazol-3-il)benzamida (cp. 70)**



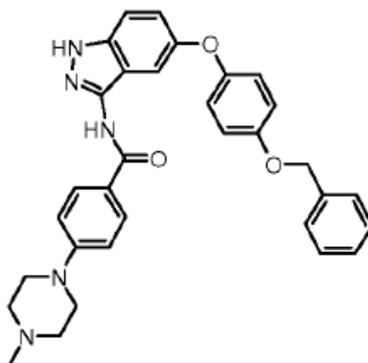
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,26 (s, 3H) 2,49 (m, 4H) 3,31 (m, 4H) 6,93-7,02 (m, 4H) 7,07 (tt, *J* = 7,44 y 1,10 Hz, 1H) 7,15 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,32-7,38 (m, 3H) 7,53 (td, *J* = 8,90 y 0,61 Hz, 1H) 7,93 (d, *J* = 8,90 Hz, 2H) 10,46 (s, 1H) 12,80 (s, 1H)

**N-[5-(3-fluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 71)**



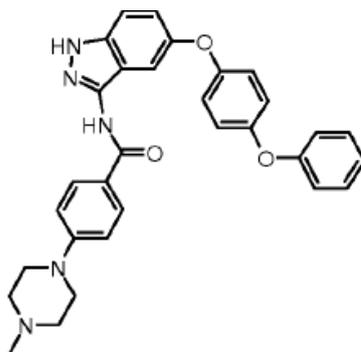
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,25 (s, 3H) 2,52 (m, 4H) 3,34 (m, 4H) 6,65-6,80 (m, 2H) 6,90 (tdd, *J* = 8,66, 2,44 y 0,85 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 7,18 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,34-7,42 (m, 2H) 7,56 (dd, *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,94 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,50 (s, 1H) 12,84 (s, 1H)

**N-[5-[4-(benziloxi)fenoxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 72)**



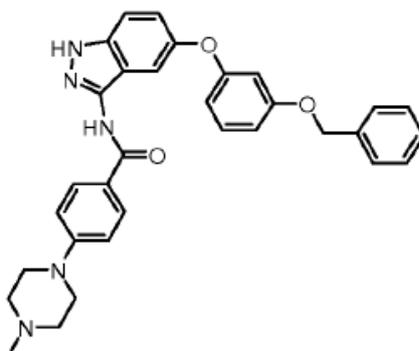
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,26 (s, 3H) 2,50 (m, 4H) 3,32 (m, 4H) 5,07 (s, 2H) 6,91-6,96 (m, 2H) 6,98-7,02 (m, 4H) 7,12 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,20 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,30-7,52 (m, 6H) 7,93 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,41 (s, 1H) 12,75 (s, 1H)

15 **4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[5-(4-fenoxifenoxi)-1H-indazol-3-il]benzamida (cp. 73)**



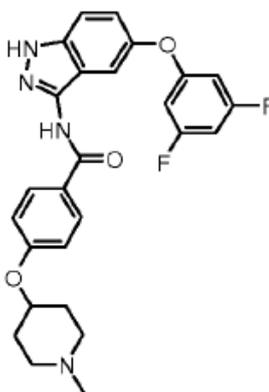
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,27 (s, 3H) 2,52 (m, 4H) 3,34 (m, 4H) 6,95-7,05 (m, 8H) 7,10 (tt, *J* = 7,32 y 1,10 Hz, 1H) 7,17 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,30-7,38 (m, 3H) 7,52 (t, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 10,46 (s, 1H) 12,79 (s, 1H)

**N-[5-[3-(benziloxi)fenoxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 74)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,26 (s, 3H) 2,49 (m, 4H) 3,34 (m, 4H) 5,07 (s, 2H) 6,50 (ddd, *J* = 8,15, 2,32 y 0,61 Hz, 1H) 6,61 (t, *J* = 2,32 Hz, 1H) 6,72 (ddd, *J* = 8,29, 2,32 y 0,61 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 7,14 (dd, *J* = 8,90 y 2,20 Hz, 1H) 7,24 (t, *J* = 8,17 Hz, 1H) 7,30-7,43 (m, 6H) 7,53 (d, *J* = 8,54, 1H) 7,95 (d, *J* = 9,02, 2H) 10,47 (s, 1H) 12,80 (s, 1H)

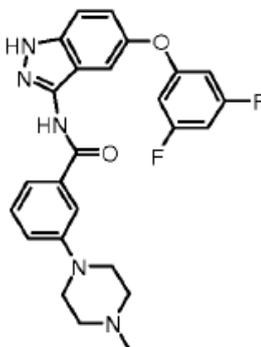
**N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida (cp. 80)**



10

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,67 (s. a., 2H) 1,96 (s. a., 2H) 2,21 (s. a., 3H) 2,24 (s. a., 2H) 2,65 (s. a., 2H) 4,51 (tt, *J* = 7,90 y 3,50 Hz, 1H) 6,58-6,67 (m, 2H) 6,91 (tt, *J* = 9,31 y 2,33 Hz, 1H) 7,05 (d, *J* = 9,02 Hz, 2H) 7,19 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,57 (dd, *J* = 8,96 y 0,55 Hz, 1H) 8,01 (d, *J* = 8,90 Hz, 2H) 10,65 (s, 1H) 12,90 (s, 1H)

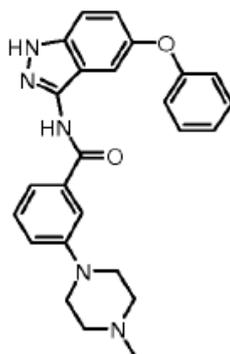
**N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 81)**



20

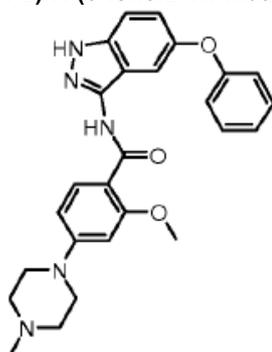
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,84 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,13 (m, 4H) 3,52 (d, *J* = 12,07 Hz, 2H) 3,96 (d, *J* = 12,07 Hz, 2H) 6,58-6,68 (m, 2H) 6,92 (tt, *J* = 9,30 y 2,35 Hz, 1H) 7,21 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,24 (dd, *J* = 8,54 y 2,32 Hz, 1H) 7,40 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,50 (dd, *J* = 2,32 y 0,49 Hz, 1H) 7,54 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J* = 8,90 y 0,61 Hz, 1H) 7,64 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H) 10,82 (s, 1H) 12,97 (s. a., 1H)

**3-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenoxy-1H-indazol-3-il)benzamida (cp. 83)**



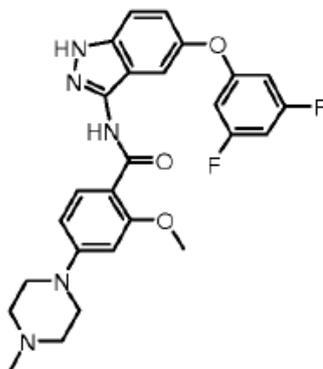
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,83 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,05-3,24 (m, 4H) 3,50 (t, *J* = 10,85 Hz, 2H) 3,95 (d, *J* = 11,22 Hz, 2H) 6,94 (dd, *J* = 8,66 y 0,98 Hz, 2H) 7,06 (tt, *J* = 7,36 y 0,99 Hz, 1H) 7,15 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 7,23 (dd, *J* = 8,11 y 2,01 Hz, 1H) 7,34 (m, 3H) 7,39 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,51 (d, 1H) 7,53-7,57 (m, 1H) 7,61-7,66 (m, 1H) 10,76 (s, 1H) 12,89 (s. a., 1H)

**clorhidrato de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida (cp. 85)**



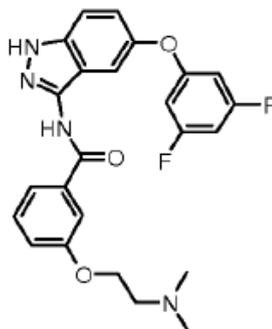
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,85 (d, *J* = 4,63 Hz, 3H) 3,02-3,26 (m, 4H) 3,47-3,55 (m, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,04-4,13 (m, 2H) 6,67-6,74 (m, 2H) 6,96 (dd, *J* = 8,72 y 1,04 Hz, 2H) 7,07 (dt, *J* = 14,75 y 1,04 Hz, 1H) 7,15 (dd, *J* = 9,02 y 2,19 Hz, 1H) 7,36 (dd, *J* = 8,66 y 7,32 Hz, 2H) 7,51-7,55 (m, 2H) 7,85 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H) 10,09 (s, 1H) 10,36 (s. a., 1H) 12,82 (s. a., 1H)

15 **clorhidrato de *N*-[(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 84)**



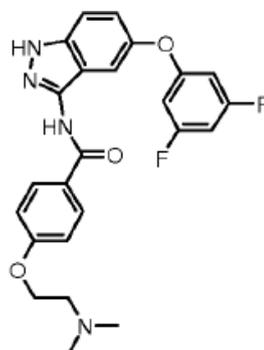
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,84 (d, *J* = 4,51 Hz, 3H) 3,06-3,24 (m, 4H) 3,51 (d, *J* = 10,97 Hz, 2H) 4,02 (s, 3H) 4,10 (d, *J* = 11,58 Hz, 2H) 6,59-6,68 (m, 2H) 6,70 (s, 1H) 6,72 (m, 1H) 6,92 (tt, *J* = 9,33 y 2,32 Hz, 1H) 7,19 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,56 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,66 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 7,87 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 10,14 (s, 1H) 10,32 (s. a., 1H) 12,77-13,08 (m, 1H)

25 ***N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida (cp. 86)**



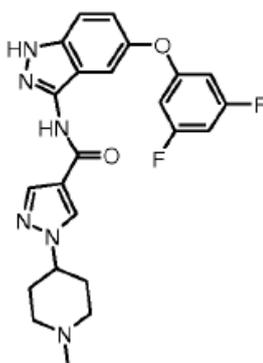
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 6H) 2,67 (t, *J* = 5,61 Hz, 2H) 4,14 (t, *J* = 5,79 Hz, 2H) 6,57-6,69 (m, 2H) 6,92 (tt, *J* = 9,34 y 2,30 Hz, 1H) 7,15 (ddd, *J* = 8,26, 2,41 y 0,91 Hz, 1H) 7,20 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,42 (t, *J* = 8,17 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,62 (m, 2H) 10,81 (s, 1H) 12,95 (s, 1H)

**N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida (cp. 93)**



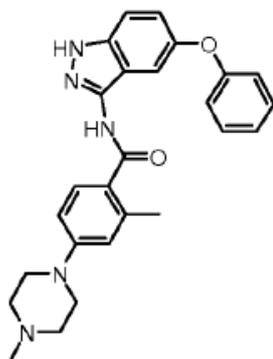
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,24 (s, 6H) 2,67 (t, *J* = 5,55 Hz, 2H) 4,14 (t, *J* = 5,80 Hz, 2H) 6,63 (dd, *J* = 8,79 y 2,20 Hz, 2H) 6,91 (tt, *J* = 9,28 y 2,26 Hz, 1H) 7,05 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H) 7,19 (dd, *J* = 8,91 y 2,32 Hz, 1H) 7,48 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 7,58 (d, *J* = 8,91 Hz, 1H) 8,02 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H) 10,66 (s, 1H) 12,91 (s, 1H)

15 **N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (cp. 79)**



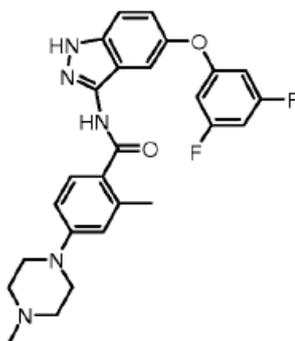
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,89-2,08 (m, 4H) 2,15 (s. a., 2H) 2,26 (s. a., 3H) 2,91 (d, *J* = 7,80 Hz, 2H) 4,19 (tt, *J* = 10,50 y 3,80 Hz, 1H) 6,58-6,67 (m, 2H) 6,92 (tt, *J* = 9,31 y 2,27 Hz, 1H) 7,19 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,51 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,56 (dd, *J* = 8,96 y 0,55 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,45 (s, 1H) 10,51 (s, 1H) 12,88 (s, 1H)

**2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-fenoxy-1H-indazol-3-il)benzamida (cp. 78)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,39 (s, 3H) 2,83 (s, 3H) 3,02-3,21 (m, 4H) 3,48 (m, 2H) 3,87-4,04 (m, 2H) 6,87 (dd, *J* = 8,78 y 2,20 Hz, 1H) 6,90 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 6,96 (dd, *J* = 8,66 y 0,98 Hz, 2H) 7,07 (t, *J* = 7,38 Hz, 1H) 7,14 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,35 (m, 3H) 7,52 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 7,52 (dd, *J* = 8,90 y 0,61 Hz, 1H) 10,39 (s, 1H) 12,77 (s. a., 1H)

**N-[5-(3,5-difluorofenoxy)-1H-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (cp. 82)**



10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,42 (s, 3H) 2,82 (s, 3H) 3,03-3,20 (m, 4H) 3,43-3,53 (m, 2H) 3,88-4,03 (m, 2H) 6,61-6,70 (m, 2H) 6,90 (m, 2H) 6,93 (tt, *J* = 9,27, 2,32 Hz, 1H) 7,19 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 2,30 Hz, 1H) 7,54 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H) 7,57 (dd, *J* = 9,02 y 0,49 Hz, 1H) 10,47 (s, 1H) 12,84 (s. a., 1H)

20 **Ejemplo 2**

**Etapa d**

25 **N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzamida**

30 El compuesto cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoílo (10,04 mmol) en piridina anhidra (100 ml) en atmósfera de nitrógeno y enfriado a 4 °C se trató con 5-benciloxi-1H-indazol-3-ilamina (2 g, 8,37 mmol) en piridina (35 ml) y se agitó durante tres horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se añadió a agua helada (350 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml y 2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar las sustancias volátiles, se obtuvo un sólido marrón que se resuspendió en Et<sub>2</sub>O (200 ml), se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, se filtró y se secó a 50 °C al vacío para dar 4 g del compuesto del título.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,24-1,40 (m, 1H) 1,57 (cd, *J* = 12,38 y 3,96 Hz, 1H) 1,72 (s. a., 1H) 1,95 (d, *J* = 12,56 Hz, 1H) 2,29 (s. a., 3H) 2,42-2,61 (m, 4H) 3,25-3,45 (m, 6 H) 3,75-3,92 (m, 2H) 4,40-4,54 (m, 1H) 5,02 (s, 2H) 6,91 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,07-7,13 (m, 3H) 7,30-7,37 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 3H) 7,45-7,49 (m, 2H) 7,86 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 10,54 (s, 1H) 12,62 (s, 1H)

40 **Conversión 4, etapa 4A**

**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-benciloxi-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico**

5 El compuesto *N*-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzamida (3,8 g, 5,97 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se trató con DIPEA (4,1 ml, 23,88 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (1,92 g, 8,79 mmol). Después de tres días a temperatura ambiente, se añadió más (Boc)<sub>2</sub>O (360 mg). Al día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dejar un aceite que se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: DCM:EtOH:NH<sub>4</sub>OH al 35 %, 95:5:0,5) para dar 2,64 g del compuesto del título con un rendimiento del 60 %.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,22-1,33 (m, 1H) 1,51-1,60 (m, 1H) 1,61-1,63 (m, 1H) 1,64 (s, 9 H) 1,91-1,97 (m, 1H) 2,25 (s, 3H) 2,44-2,50 (m, 4H) 3,28-3,42 (m, 6H) 3,74-3,82 (m, 1H) 3,83-3,91 (m, 1H) 4,42-4,53 (m, 1H) 5,05 (s, 2H) 6,92 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H) 7,10 (dd, *J* = 9,02 y 2,56 Hz, 1H) 7,26 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,30-7,34 (m, 1H) 7,35-7,39 (m, 1H) 7,38-7,43 (m, 2H) 7,44-7,48 (m, 2H) 7,90 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 8,00 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 11,13 (s, 1H)

**Conversión 4, etapa 4B**

20 **Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-hidroxi-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico**

25 El éster *terc*-butílico del ácido 5-benciloxi-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico (2,3 g, 3,13 mmol) en dioxano (46 ml) se trató con ciclohexeno (18 ml) y Pd/C al 10 % (1,6 g). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo. Después de una hora y media se filtró a través de un embudo de Celite y se lavó con dioxano. La evaporación del disolvente dejó un sólido que se lavó con Et<sub>2</sub>O. Después de un secado a 45 °C al vacío, se obtuvieron 1,92 g del compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23-1,33 (m, 1H) 1,46-1,59 (m, 1H) 1,60-1,66 (m, 1H) 1,63 (s, 9H) 1,87-1,95 (m, 1H) 2,29 (s. a., 3H) 2,44-2,60 (m, 4H) 3,28-3,44 (m, 6H) 3,81 (dd, *J* = 11,58, 4,15 Hz, 1H) 3,88 (dd, *J* = 10,67 y 4,33 Hz, 1H) 4,38-4,53 (m, 1H) 6,90 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H) 6,97 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,07-7,11 (m, 1H) 7,09-7,12 (m, 1H) 7,84 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,90 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 9,64 (s, 1H) 11,01 (s, 1H)

**Conversión 4, etapa 4C****Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico**

40 El compuesto trifenilfosfina (146 mg, 0,557 mmol) en DCM (2 ml), enfriado a 4 °C en una atmósfera de nitrógeno, se trató con azodicarboxilato de diisopropilo puro (0,106 ml, 0,5208 mmol) en agitación. Después de 20 minutos, la disolución incolora se trató con el éster *terc*-butílico del ácido 5-hidroxi-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico (82 mg, 0,5108 mmol) en DCM (2 ml). Después de dos horas, el producto crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (DCM:EtOH:NH<sub>4</sub>OH al 35 %, 95:5:0,5) y se obtuvieron 108 mg del compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 59 %.

ESI (+) MS: *m/z* 790 (MH<sup>+</sup>)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

50 **5-[(2-fluorobencil)oxi]-3-[[{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil}carbonylamino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 755 (MH<sup>+</sup>)

55 **5-[(4-fluorobencil)oxi]-3-[[{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil}carbonylamino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 755 (MH<sup>+</sup>)

60 **5-[(2-metoxibencil)oxi]-3-[[{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil}carbonylamino]-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 767 (MH<sup>+</sup>)

65

5-[(2,3-difluorobencil)oxi]-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

ESI (+) MS:  $m/z$  773 (MH<sup>+</sup>)

5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

ESI (+) MS:  $m/z$  773 (MH<sup>+</sup>)

5-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

ESI (+) MS:  $m/z$  790 (MH<sup>+</sup>)

5-[(5-fluoro-2-metilbencil)oxi]-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

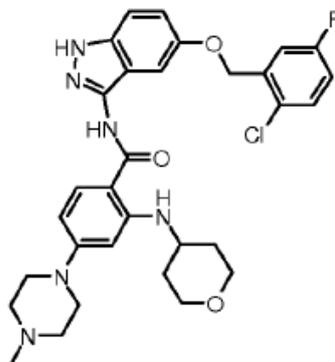
ESI (+) MS:  $m/z$  769 (MH<sup>+</sup>)

5-[(5-fluoro-3-metilbencil)oxi]-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]fenil)carbonil)amino]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

ESI (+) MS:  $m/z$  769 (MH<sup>+</sup>)

#### **Conversión 4, etapa D**

Preparación de *N*-[5-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida (cp. 19)

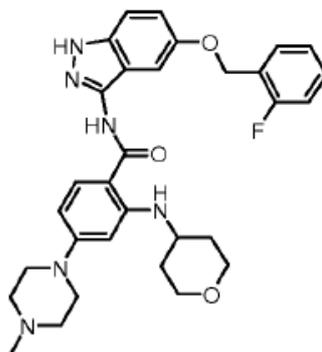


El éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)-3-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoilamino}indazol-1-carboxílico (100 mg, 0,1269 mmol) en DCM (1,3 ml) se trató a temperatura ambiente con TFA (0,195 ml, 2,538 mmol). Después de dos horas se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se trató con MeOH (3 ml) y TEA (0,357 ml, 2,538 mmol) y se calentó a reflujo durante tres horas. Después de la evaporación de los componentes volátiles, el producto crudo se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y finalmente salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: DCM:NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH, 93:7) para dar 40 g del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,29-1,42 (m, 2H) 1,90-1,98 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,43-2,48 (m, 4H) 3,25-3,29 (m, 4H) 3,45-3,54 (m, 2H) 3,64-3,74 (m, 1H) 3,82 (dt,  $J = 11,61$  y  $3,95$  Hz, 2H) 5,13 (s, 2H) 6,14 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H) 6,24 (dd,  $J = 8,96$  y  $2,13$  Hz, 1H) 7,13-7,17 (m, 2H) 7,26 (td,  $J = 8,54$  y  $3,17$  Hz, 1H) 7,43 (d,  $J = 9,51$  Hz, 1H) 7,47-7,51 (m, 1H) 7,56 (dd,  $J = 8,84$  y  $5,06$  Hz, 1H) 7,80 (d,  $J = 9,15$  Hz, 1H) 8,31 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1H) 10,07 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

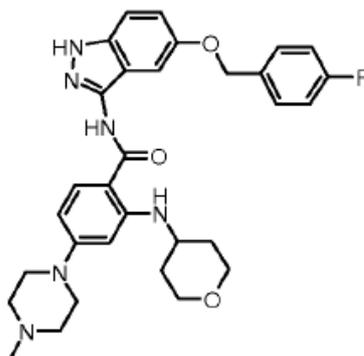
De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

*N*-[5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 14)



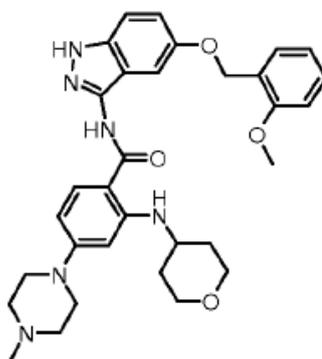
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,29-1,43 (m, 2H) 1,95 (dd, *J* = 13,78 y 2,44 Hz, 2H) 2,23 (s, 3H) 2,42-2,47 (m, 4H) 3,23-3,30 (m, 4H) 3,45-3,54 (m, 2H) 3,70 (m, 1H) 3,82 (dt, *J* = 11,65 y 3,87 Hz, 2H) 5,11 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 7,08 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,13 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,21-7,27 (m, 2H) 7,39-7,45 (m, 2H) 7,58 (td, *J* = 7,65 y 1,65 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,30 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,58 (s, 1H)

10 **N-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 28)**

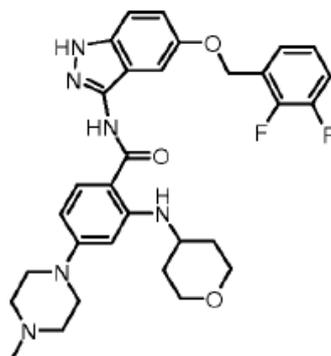


15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,28-1,43 (m, 2H) 1,90-2,00 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,41-2,47 (m, 4H) 3,24-3,30 (m, 4H) 3,45-3,55 (m, 2H) 3,64-3,76 (m, 1H) 3,77-3,86 (m, 2H) 5,05 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H) 6,25 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,07-7,11 (m, 2H) 7,21 (t, *J* = 8,78 Hz, 2H) 7,41 (d, *J* = 9,75 Hz, 1H) 7,52 (dd, *J* = 7,74 y 5,06 Hz, 2H) 7,80 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 8,30 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

20 **N-{5-[(2-metoxibencil)oxi]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 26)**

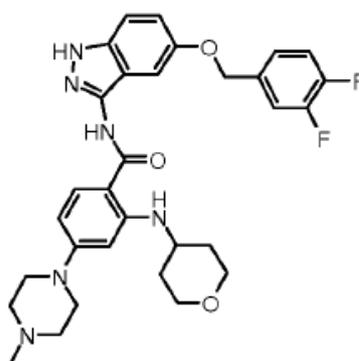


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,31-1,42 (m, 2H) 1,91-1,98 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,46 (s. a., 4H) 3,25-3,29 (m, 4H) 3,45-3,54 (m, 2H) 3,63-3,75 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,80-3,87 (m, 2H) 5,03 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 9,08 y 2,13 Hz, 1H) 6,96 (td, *J* = 7,44 y 0,85 Hz, 1H) 7,03 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,05-7,09 (m, 2H) 7,29-7,35 (m, 1H) 7,38-7,41 (m, 1H) 7,44 (dd, *J* = 7,50 y 1,65 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,30 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,55 (s, 1H)

***N*-{5-[(2,3-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 12)**

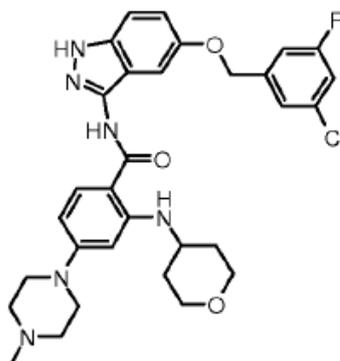
5  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,30-1,43 (m, 2H) 1,88-2,00 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,46 (s. a., 4H) 3,25-3,31 (m, 4H) 3,45-3,54 (m, 2H) 3,65-3,73 (m, 1H) 3,77-3,86 (m, 2H) 5,17 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,96 y 2,13 Hz, 1H) 7,09 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,14 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,19-7,28 (m, 1H) 7,36-7,47 (m, 3H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,29 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

10  
***N*-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 13)**



15  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,28-1,42 (m, 2H) 1,89-1,98 (m, 2H) 2,25 (s. a., 3H) 2,46 (s. a., 4H) 3,24-3,31 (m, 4H) 3,45-3,55 (m, 2H) 3,67 (s. a., 1H) 3,78-3,86 (m, 2H) 5,07 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 1,95 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 9,02 y 2,07 Hz, 1H) 7,08 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,09-7,13 (m, 1H) 7,29-7,36 (m, 1H) 7,40-7,43 (m, 1H) 7,40-7,48 (m, 1H) 7,54 (ddd, *J* = 11,52, 7,99 y 1,95 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,29 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

20  
***N*-{5-[(3-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 22)**

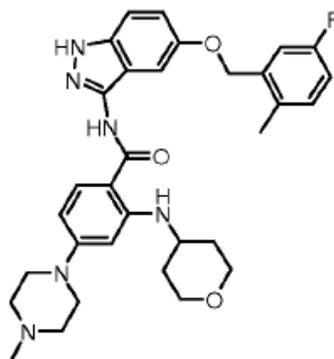


25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,31-1,42 (m, 2H) 1,89-1,98 (m, 2H) 2,26 (s. a., 3H) 2,47 (s. a., 4H) 3,25-3,30 (m, 4H) 3,46-3,54 (m, 2H) 3,64-3,74 (m, 1H) 3,78-3,85 (m, 2H) 5,12 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,96 y 2,13 Hz, 1H) 7,07 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H) 7,14 (dd, *J* = 8,96 y 2,38 Hz, 1H) 7,30-7,34 (m, 1H) 7,35-7,40 (m, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,42 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,28 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,60 (s, 1H)

5

***N*-[5-[(5-fluoro-2-metoxibencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 24)**

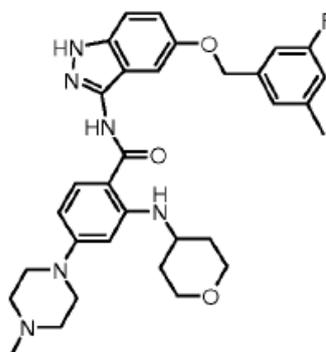


10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,32-1,41 (m, 2H) 1,90-1,98 (m, 2H) 2,24 (s, 3H) 2,30 (s, 3H) 2,43-2,47 (m, 4H) 3,25-3,30 (m, 4H) 3,45-3,53 (m, 2H) 3,66-3,74 (m, 1H) 3,79-3,85 (m, 2H) 5,06 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 9,02 y 2,32 Hz, 1H) 7,06 (td, *J* = 8,57 y 2,87 Hz, 1H) 7,10-7,15 (m, 2H) 7,22-7,30 (m, 2H) 7,40-7,44 (m, 1H) 7,80 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,32 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,59 (s, 1H)

15

***N*-[5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida (cp. 23)**



20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,30-1,44 (m, 2H) 1,90-1,98 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,44-2,48 (m, 4H) 3,24-3,29 (m, 4H) 3,46-3,54 (m, 2H) 3,67-3,72 (m, 1H) 3,78-3,85 (m, 2H) 5,05 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 6,25 (dd, *J* = 8,96 y 2,26 Hz, 1H) 6,95-6,99 (m, 1H) 7,05-7,09 (m, 1H) 7,07 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H) 7,09-7,12 (m, 1H) 7,12-7,13 (m, 1H) 7,41 (d, *J* = 9,27 Hz, 1H) 7,79 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 8,28 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,58 (s, 1H)

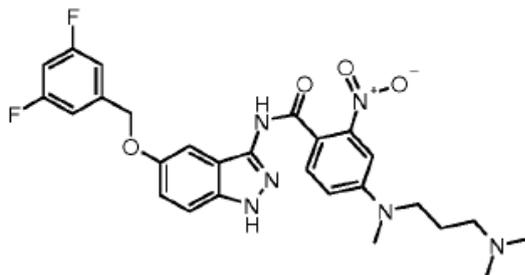
25

### **Ejemplo 3**

#### **Etapa d**

30

**Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida (cp. 21)**

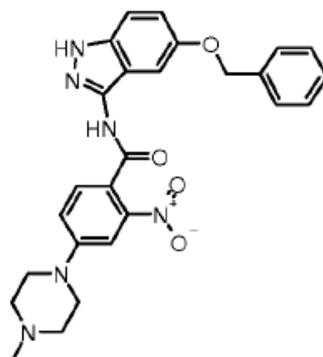


El clorhidrato del ácido 4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzoico (500 mg, 1,57 mmol) en THF anhidro (15 ml) se trató con una gota de DMF y con  $\text{SOCl}_2$  puro (0,34 ml, 4,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5 horas y se evaporó. El residuo se resuspendió en tolueno (10 ml) y se evaporó a sequedad para dar un sólido amarilló que se suspendió en piridina anhidra (15 ml), se enfrió a 4 °C y se trató con 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-ilamina (360 mg, 1,31 mmol) en piridina (5 ml). La disolución se dejó a 4 °C durante la noche y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio y la eliminación del disolvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (DCM: $\text{NH}_3$  7 N en MeOH, 93:7) para dar 45 mg del compuesto del título como un sólido amarillo amorfo (rendimiento del 64 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,63-1,72 (m, 2H) 2,16 (s, 6H) 2,25 (t,  $J = 6,10$  Hz, 2H) 3,02 (s, 3H) 3,45-3,51 (m, 2H) 5,11 (s, 2H) 6,99 (d,  $J = 9,27$  Hz, 1H) 7,10-7,24 (m, 6H) 7,42 (d,  $J = 8,90$  Hz, 1H) 7,67 (d,  $J = 5,61$  Hz, 1H) 10,70 (s. a., 1H) 12,64 (s, 1H)

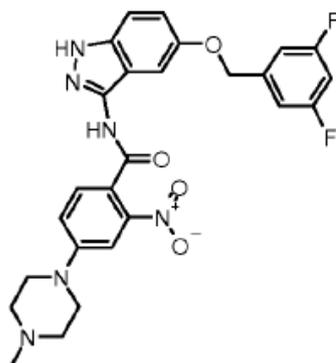
De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (cp. 29)**



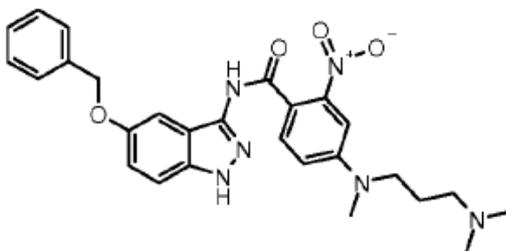
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2,24 (s, 3H) 2,43-2,48 (m, 4H) 3,34-3,41 (m, 4H) 5,07 (s, 2H) 7,11 (dd,  $J = 9,02$  y 2,19 Hz, 1H) 7,26 (d,  $J = 2,07$  Hz, 1H) 7,29 (s. a., 1H) 7,31-7,36 (m, 1H) 7,38-7,42 (m, 3H) 7,45 (s, 1H) 7,49 (d,  $J = 7,68$  Hz, 2H) 7,71 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1H) 10,78 (s. a., 1H) 12,64 (s, 1H)

**N-[[5-(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida (cp. 30)**



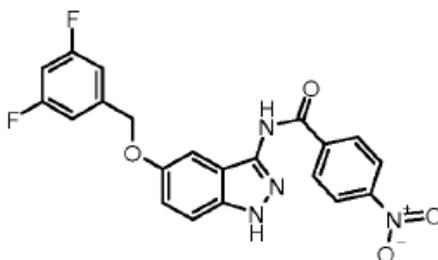
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 2,25 (s, 3H) 2,43-2,48 (m, 4H) 3,34-3,39 (m, 4H) 5,12 (s, 2H) 7,10-7,24 (m, 5H) 7,28 (d,  $J = 10,85$  Hz, 1H) 7,42 (d,  $J = 9,02$  Hz, 1H) 7,45 (s. a., 1H) 7,70 (d,  $J = 5,85$  Hz, 1H) 10,79 (s. a., 1H) 12,66 (s, 1H)

5 ***N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-2-nitrobenzamida (cp. 15)**



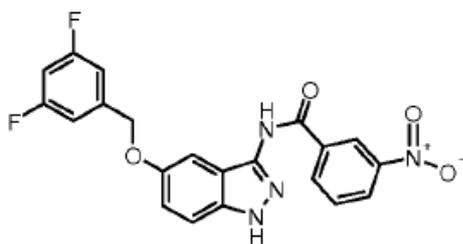
10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,63-1,74 (m, 2H) 2,17 (s, 6H) 2,26 (t,  $J = 6,83$  Hz, 2H) 3,02 (s, 3H) 3,48 (t,  $J = 6,40$  Hz, 2H) 5,07 (s, 2H) 6,99 (d,  $J = 8,17$  Hz, 1H) 7,10 (dd,  $J = 8,96$  y  $2,38$  Hz, 1H) 7,20 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H) 7,24 (d,  $J = 2,19$  Hz, 1H) 7,31-7,36 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 3H) 7,47-7,50 (m, 2H) 7,69 (d,  $J = 11,22$  Hz, 1H) 10,69 (s. a., 1H) 12,62 (s, 1H)

15 ***N*-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-nitrobenzamida (cp. 64)**



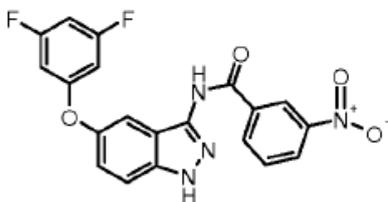
20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,12 (s, 2H) 7,13-7,24 (m, 5H) 7,45 (d,  $J = 9,03$  Hz, 1H) 8,26-8,31 (m, 2H) 8,36-8,41 (m, 2H) 11,05 (s, 1H) 12,78 (s, 1H)

20 ***N*-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-nitrobenzamida (cp. 65)**



25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,11 (s, 2H) 7,12-7,25 (m, 5H) 7,45 (d,  $J = 9,03$  Hz, 1H) 7,86 (t,  $J = 8,06$  Hz, 1H) 8,47 (dd,  $J = 8,18$  y  $1,46$  Hz, 1H) 8,50 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1H) 8,90 (s, 1H) 11,10 (s, 1H) 12,77 (s, 1H)

30 ***N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-nitrobenzamida (cp. 87)**

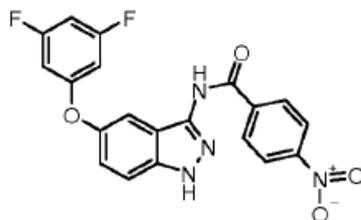


30

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 6,57-6,68 (m, 2H) 6,87-6,98 (m, 1H) 7,22 (d,  $J = 9,03$  Hz, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,61 (d,  $J = 8,67$  Hz, 1H) 7,80-7,88 (m, 1H) 8,42-8,50 (m, 2H) 8,87 (s, 1H) 11,25 (s, 1H) 13,03 (s, 1H)

***N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-nitrobenzamida (cp. 88)**

5



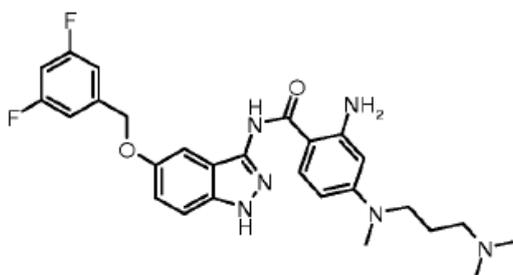
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 6,60-6,68 (m, 2H) 6,92 (tt,  $J = 9,34$  y  $2,32$  Hz, 1H) 7,22 (dd,  $J = 8,97$  y  $2,26$  Hz, 1H) 7,55 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H) 7,60 (d,  $J = 8,91$  Hz, 1H) 8,26 (d,  $J = 8,54$  Hz, 2H) 8,33-8,39 (m, 2H) 11,19 (s, 1H) 13,03 (s, 1H)

10

**Conversión 1**

**Preparación de 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzamida (cp. 18)**

15



El compuesto *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida (424 mg, 0,79 mmol) en DCM (5 ml) se trató con  $n\text{Bu}_4\text{NCl}$  (149 mg, 0,54 mmol). Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (969 mg, 4,73 mmol) en agua (5 ml) gota a gota en agitación. Después de una hora se eliminaron las sustancias volátiles por evaporación y el residuo se resuspendió dos veces en agua, se filtró y se trató con HCl 4 N en dioxano (12 ml). Los componentes volátiles se eliminaron por evaporación. El sólido se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio y la eliminación del disolvente, el producto crudo se purificó en gel de sílice (DCM: $\text{NH}_3$  7 N en MeOH, 9:1) para dar 260 mg del compuesto del título con un rendimiento del 65 %.

20

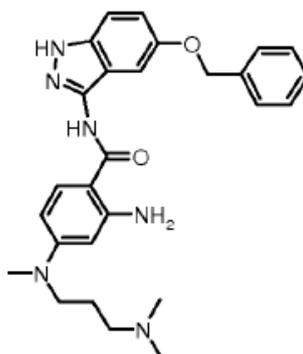
25

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,59-1,71 (m, 2H) 2,17 (s, 6H) 2,25 (t, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,30-3,39 (m, 2H) 5,11 (s, 2H) 5,95 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H) 6,05 (dd,  $J = 9,02$  y  $2,44$  Hz, 1H) 6,54 (s, 2H) 7,10-7,14 (m, 2H) 7,14-7,19 (m, 1H) 7,19-7,24 (m, 2H) 7,38-7,43 (m, 1H) 7,70 (d,  $J = 9,02$  Hz, 1H) 9,88 (s, 1H) 12,53 (s, 1H)

30

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**2-amino-*N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-(dimetilamino)propil](metil)amino]benzamida (cp. 27)**

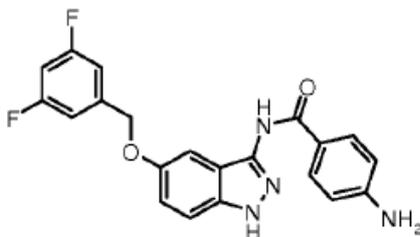


35

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,62-1,73 (m, 2H) 2,18 (s, 6H) 2,28 (t,  $J = 6,71$  Hz, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,28 3,39 (m, 2H) 5,06 (s, 2H) 5,95 (d,  $J = 2,44$  Hz, 1H) 6,05 (dd,  $J = 9,08$  y  $2,50$  Hz, 1H) 6,54 (s, 2H) 7,08 (dd,  $J = 8,96$  y  $2,38$  Hz, 1H) 7,11-7,13 (m, 1H) 7,30-7,35 (m, 1H) 7,36-7,41 (m, 3H) 7,45-7,49 (m, 2H) 7,70 (d,  $J = 9,02$  Hz, 1H) 9,87 (s, 1H) 12,50 (s, 1H)

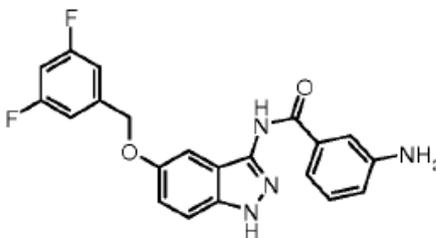
5

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-aminobenzamida (cp. 94)**



10 ESI (+) MS:  $m/z$  395 ( $\text{MH}^+$ ),

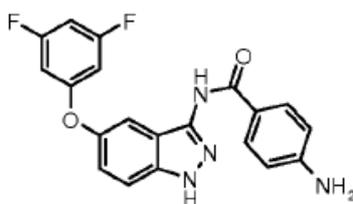
***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-aminobenzamida (cp. 95)**



15

ESI (+) MS:  $m/z$  395 ( $\text{MH}^+$ ),

**4-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida (cp. 90)**

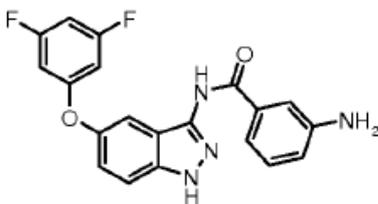


20

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,74 (s, 2H) 6,58 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2H) 6,62 (dd,  $J = 8,79$  y  $2,20$  Hz, 2H) 6,91 (tt,  $J = 9,29$  y  $2,36$  Hz, 1H) 7,18 (dd,  $J = 8,91$  y  $2,32$  Hz, 1H) 7,45 (dd,  $J = 2,38$  y  $0,43$  Hz, 1H) 7,55 (dd,  $J = 8,97$  y  $0,55$  Hz, 1H) 7,77 (d,  $J = 8,67$  Hz, 2H) 10,30 (s, 1H) 12,82 (s. a., 1H)

25

**3-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida (cp. 89)**

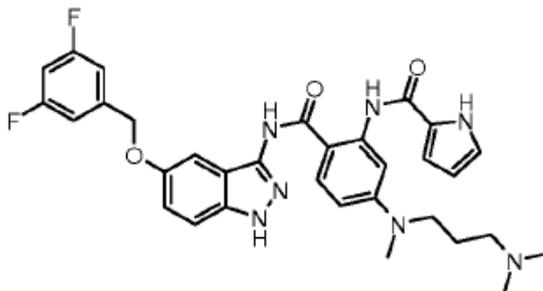


30

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 5,26 (s, 2H) 6,59-6,68 (m, 2H) 6,75 (ddd,  $J = 7,78$ ,  $2,17$  y  $1,28$  Hz, 1H) 6,92 (tt,  $J = 9,29$  y  $2,30$  Hz, 1H) 7,13 (t,  $J = 7,87$  Hz, 1H) 7,19 (dd,  $J = 8,91$  y  $2,44$  Hz, 2H) 7,20 (d,  $J = 2,32$  Hz, 1H) 7,45 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H) 7,57 (d,  $J = 9,03$  Hz, 1H) 10,54 (s, 1H) 12,89 (s, 1H)

## **Conversión 2**

**Preparación de *N*-[2-({5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]}carbamoil)-5-[[3-(dimetilamino)propil](metil amino)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (cp. 25)**



5

El compuesto 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[3-(dimetilaminopropil)metilamino]benzamida (115 mg, 0,23 mmol) en piridina (2,2 ml) enfriado a 4 °C se trató con cloruro de 1*H*-pirrol-2-carbonilo sólido (34 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó hasta que se clarificó y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar las sustancias volátiles, el producto crudo se purificó en gel de sílice para dar 90 mg del compuesto del título con un rendimiento del 66 %.

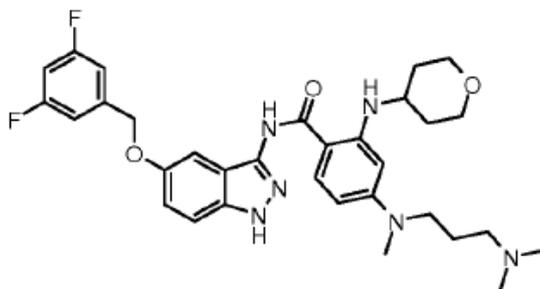
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,70-1,81 (m, 2H) 2,24 (s. a., 6H) 2,31-2,42 (m, 2H) 3,03 (s, 3H) 3,47 (t, *J* = 7,01 Hz, 2H) 5,09 (s, 2H) 6,09 (dt, *J* = 3,63 y 2,39 Hz, 1H) 6,51 (dd, *J* = 9,08 y 2,62 Hz, 1H) 6,67 (dt, *J* = 3,66 y 1,83 Hz, 1H) 6,96 (td, *J* = 2,62 y 1,46 Hz, 1H) 7,07-7,20 (m, 5H) 7,44-7,49 (m, 1H) 8,01 (d, *J* = 9,27 Hz, 1H) 8,19 (d, *J* = 2,56 Hz, 1H) 10,49 (s, 1H) 11,75 (s. a., 1H) 12,65 (s, 1H) 12,73 (s, 1H)

15

**Conversión 3**

20 **Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[3-(dimetilaminopropil)metilamino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida (cp. 20)**



25 El compuesto 2-amino-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[[3-(dimetilaminopropil)metilamino]benzamida (150 mg, 0,29 mmol) en DCM (4 ml) se trató a 4 °C en atmósfera de nitrógeno con tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (0,34 ml, 0,37 mmol), TFA (0,23 ml, 2,95 mmol) y finalmente con triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (204 mg, 0,74 mmol). Después de una hora y media, se añadió DCM (25 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, la eliminación del disolvente y la purificación del producto crudo en gel de sílice (DCM:NH<sub>3</sub> 7N en MeOH, 9:1), se obtuvieron 80 mg del compuesto del título con un rendimiento del 46 %.

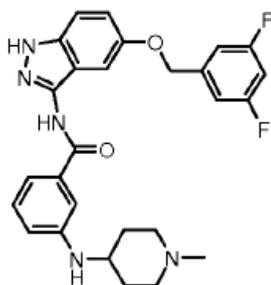
30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,37 (m, *J* = 13,18, 9,75, 9,75 y 4,02 Hz, 2H) 1,67 (q, *J* = 6,95 Hz, 2H) 1,95 (dc, *J* = 13,34 y 2,95 Hz, 2H) 2,20 (s. a., 6 H) 2,30 (s. a., 2H) 2,95 (s, 3H) 3,39 (t, *J* = 7,13 Hz, 2H) 3,47 (ddd, *J* = 11,83, 9,94 y 2,26 Hz, 2H) 3,58-3,68 (m, 1H) 3,82 (dt, *J* = 11,61 y 3,83 Hz, 2H) 5,11 (s, 2H) 5,87 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 6,04 (dd, *J* = 9,08 y 2,26 Hz, 1H) 7,06 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,19 (m, 3H) 7,41 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 7,76 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 8,33 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H) 9,93 (s, 1H) 12,56 (s, 1H)

35

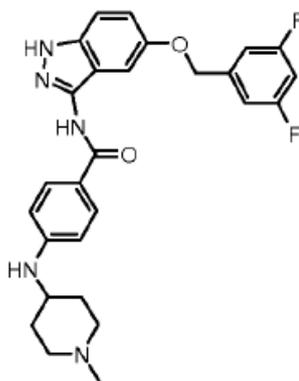
De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

40 ***N*-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]benzamida (cp. 66)**



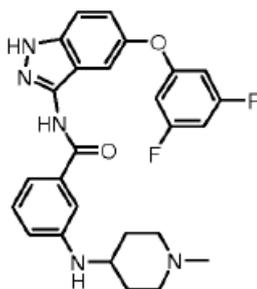
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): ppm 1,46 (c, *J* = 10,94 Hz, 2H) 1,95 (d, *J* = 13,67 Hz, 2H) 2,29 (s. a., 5H) 2,87 (s. a., 2H) 3,31 (m, 1H) 5,10 (s, 2H) 5,72 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 6,80 (dt, *J* = 7,11 y 2,06 Hz, 1H) 7,10-7,25 (m, 8H) 7,43 (d, *J* = 9,64 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H) 12,66 (s, 1H)

**N-[5-((3,5-difluorobenzoyloxy)-1H-indazol-3-yl)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida (cp. 67)**



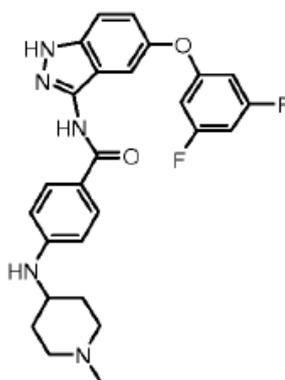
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,43 (cd, *J* = 11,50 y 3,80 Hz, 2H) 1,90 (dd, *J* = 13,30 y 2,69 Hz, 2H) 2,03 (td, *J* = 11,47 y 2,08 Hz, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,74 (dt, *J* = 11,78 y 3,14 Hz, 2H) 3,31 (m, 1H) 5,09 (s, 2H) 6,15 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H) 6,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H) 7,08-7,22 (m, 5H) 7,40 (dd, *J* = 8,79 y 0,61 Hz, 1H) 7,84 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H) 10,16 (s, 1H) 12,57 (s, 1H)

15 **N-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida (cp. 91)**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,40 (cd, *J* = 11,70 y 3,50 Hz, 2H) 1,89 (d, *J* = 13,06 Hz, 2H) 2,02 (t, *J* = 12,33 Hz, 2H) 2,17 (s, 3H) 2,73 (dt, *J* = 11,66 y 3,75 Hz, 2H) 3,31 (m, 1H) 5,65 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H) 6,57-6,69 (m, 2H) 6,77 (ddd, *J* = 5,58, 3,11 y 2,90 Hz, 1H) 6,92 (tt, *J* = 9,32 y 2,27 Hz, 1H) 7,13-7,18 (m, 3H) 7,19 (dd, *J* = 8,91 y 2,32 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 7,58 (d, *J* = 9,40 Hz, 1H) 10,60 (s, 1H) 12,91 (s, 1H)

25 **N-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1H-indazol-3-il]-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida (cp. 92)**



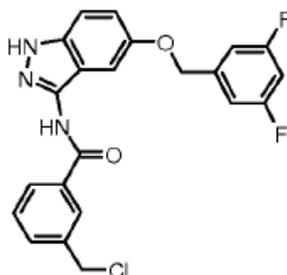
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,51 (c, *J* = 11,00 Hz, 2H) 1,96 (d, *J* = 12,21 Hz, 2H) 2,39 (s. a., 5H) 2,97 (s. a., 2H) 3,39 (s. a., 1H) 6,24 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H) 6,56-6,68 (m, 4H) 6,91 (tt, *J* = 9,29 y 2,30 Hz, 1H) 7,18 (dd, *J* = 8,97, 2,38 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H) 7,56 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H) 7,83 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H) 10,34 (s, 1H) 12,83 (s, 1H)

#### Ejemplo 4

##### Etapa d

10

#### Preparación de 3-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida (cp. 40)



15

El compuesto 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-ilamina (550 mg, 2 mmol) se disolvió en *sym*-colidina, se enfrió a 4 °C y se trató con cloruro de 3-clorometilbenzoilo puro (0,34 ml, 2,4 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se añadió gota a gota sobre agua helada en agitación y se produjo la separación de un aceite amarillo. A continuación se añadieron EtOAc (50 ml) y HCl 2 N (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (50 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Después de la purificación en gel de sílice (eluyente: DCM:MeOH, 95:5), se obtuvieron 378 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 56 %.

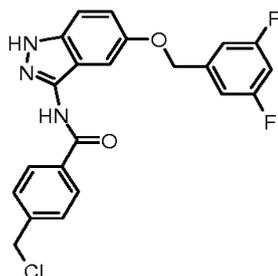
20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 4,88 (s, 2H) 5,12 (s, 2H) 7,14-7,17 (m, 1H) 7,18-7,25 (m, 4H) 7,45 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 7,57 (t, *J* = 7,68 Hz, 1H) 7,69 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 8,06 (d, *J* = 8,05 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H) 10,75 (s, 1H) 12,72 (s, 1H)

25

De manera análoga se obtuvo el compuesto siguiente:

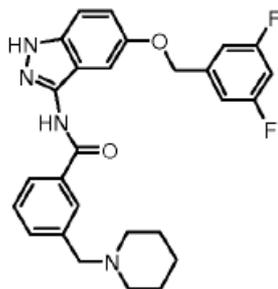
#### 4-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida (cp. 96)



30

ESI (+) MS: *m/z* 428 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación de *N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-piperidin-1-ilmetilbenzamida (cp. 41)



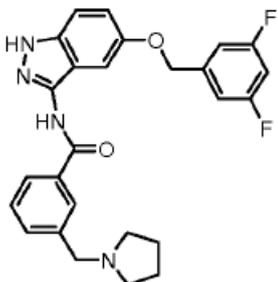
5 El compuesto 3-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida (100 mg, 0,2342 mmol) en etanol absoluto (2,5 ml) se trató con DIPEA (0,12 ml, 0,7026 mmol) y piperidina (0,069 ml, 0,7026 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró con succión y se secó a 50 °C al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> 7N en MeOH, 95:5:0,5) dio 74 mg del compuesto del título con un rendimiento del 66 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,34-1,45 (m, 2H) 1,51 (q, *J* = 5,40 Hz, 4H) 2,36 (s. a., 4H) 3,50 (s, 2H) 5,11 (s, 2H) 7,14 (dd, *J* = 8,90 y 2,32 Hz, 1H) 7,18-7,22 (m, 4H) 7,43 (dd, *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,48 (t, *J* = 7,45 Hz, 1H) 7,53 (dt, *J* = 7,56 y 1,50 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,96 (s, 1H) 10,65 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

15

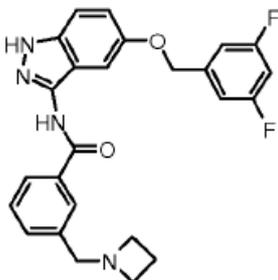
***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida (cp. 43)**



20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,64-1,80 (m, 4H) 2,47 (s. a., 4H) 3,66 (s, 2H) 5,11 (s, 2H) 7,14 (dd, *J* = 8,90 y 2,44 Hz, 1H) 7,17 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H) 7,21 (m, 3H) 7,43 (dd, *J* = 8,90 y 0,49 Hz, 1H) 7,47 (t, *J* = 7,62 Hz, 1H) 7,54 (dt, *J* = 7,68 y 1,40 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H) 7,99 (s, 1H) 10,66 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

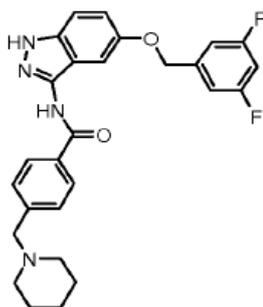
25

**3-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}benzamida (cp. 42)**



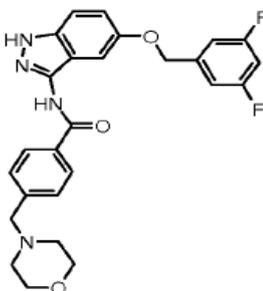
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,00 (q, *J* = 6,95 Hz, 2H) 3,16 (t, *J* = 6,95 Hz, 4H) 3,60 (s, 2H) 5,11 (s, 2H) 7,14 (dd, *J* = 8,90 y 2,44 Hz, 1H) 7,17 (d, *J* = 2,44 Hz, 1H) 7,21 (m, 3H) 7,44 (dd, *J* = 8,90 y 0,61 Hz, 1H) 7,46 (t, *J* = 7,30 Hz, 1H) 7,50 (dt, *J* = 7,40 y 1,70 Hz, 1H) 7,93 (dt, *J* = 7,56 y 1,71 Hz, 1H) 7,95 (d, *J* = 1,22 Hz, 1H) 10,65 (s, 1H) 12,69 (s, 1H)

***N*-{5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida (cp. 61)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,31-1,45 (m, 2H) 1,45-1,61 (m, 4H) 2,35 (s. a., 4H) 3,51 (s. a., 2H) 5,10 (s, 2H) 7,13-7,22 (m, 5H) 7,43 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,17 Hz, 2H) 8,02 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H) 10,61 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

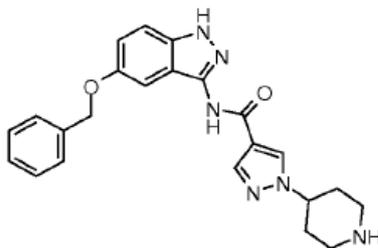
***N*-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolin-4-ilmetil)benzamida (cp. 62)**



10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,39 (t, *J* = 5,00 Hz, 4H) 3,56 (s, 2H) 3,60 (t, *J* = 4,50 Hz, 4H) 5,10 (s, 2H) 7,12-7,22 (m, 5H) 7,43 (dd, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H) 8,03 (d, *J* = 8,17 Hz, 2H) 10,62 (s, 1H) 12,68 (s, 1H)

**Ejemplo 5**

15 **Preparación de clorhidrato de *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (cp. 51)**

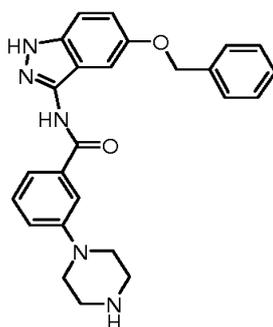


20 A una disolución de 4-(4-[[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]carbamoil]-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,72 ml, 2,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se decantó para dar, después de una filtración, el compuesto final como sal clorhidrato (80 mg, 93 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,15 (s. a., 2H) 2,25 (s. a., 2H) 3,03-3,17 (m, 2H) 3,38-3,46 (m, 2H) 4,54-4,63 (m, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,11 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,23 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H) 7,31-7,36 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 3H) 7,46-7,50 (m, 2H) 8,16 (s, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,67-8,81 (m, 1H) 8,94 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H) 10,40 (s, 1H) 12,65 (s. a., 1H)

30 De manera análoga se obtuvo el compuesto siguiente:

**clorhidrato de *N*-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(piperazin-1-il)benzamida (cp. 53)**



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,27 (s. a., 4H) 3,46-3,52 (m, 4H) 5,06 (s, 2H) 7,12 (dd, *J* = 9,02 y 2,44 Hz, 1H) 7,20 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H) 7,25 (dd, *J* = 8,29 y 1,83 Hz, 1H) 7,31-7,36 (m, 1H) 7,37-7,41 (m, 2H) 7,44 (m, 2H) 7,46-7,50 (m, 2H) 7,58 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H) 7,67 (s, 1H) 9,02 (s. a., 2H) 10,66 (s, 1H) 12,70 (s. a., 1H)

### Preparación 3

#### Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico

10 Una disolución de ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (10 g, 54 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (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. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con HCl 1N (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se seco sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El compuesto del título se obtuvo (cuantitativamente) como un aceite amarillo pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

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

20 De manera análoga se obtuvo el compuesto siguiente:

#### 5-fluoro-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,53 (s, 9H) 7,66 (m, 1H) 7,73 (dd, *J* = 8,29 y 2,80 Hz, 1H) 8,18 (dd, *J* = 9,15 y 4,76 Hz, 1H)

#### Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoico

30 Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (13 g, 54 mmol) y *N*-metilpiperazina (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante seis 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 exhaustivamente con agua y se secó al vacío a 40 °C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (16,4 g, rendimiento del 94 %) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

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

40 De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

#### 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato de *terc*-butilo

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,52 (s, 9H) 2,22 (s, 3H) 2,39-2,44 (m, 4H) 3,43-3,49 (m, 4H) 6,96 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 7,05 (dd, *J* = 9,46 y 2,87 Hz, 1H) 7,96 (d, *J* = 9,40 Hz, 1H)

#### éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzoico

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H) 7,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H) 6,90 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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-[(3-(dimetilamino)propil)(metil)amino]benzoato de *terc*-butilo

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,51 (s, 9H) 1,65 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H) 2,15 (s, 6H) 2,24 (t, *J* = 6,77 Hz, 2H) 2,96 (s, 3H) 3,42 (t, *J* = 7,19 Hz, 2H) 6,64-6,75 (m, 2H) 7,65-7,74 (m, 2H)

#### Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoico (13,3 g, 41,5 mmol), ciclohexeno (45 ml), etanol (300 ml) y Pd/C al 10 % (0,4 g) se agitó a 80 °C durante siete horas. Se añadió más Pd/C al 10 % (0,9 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando exhaustivamente con etanol y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11,5 g, rendimiento del 95 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,40 (s. a., 2H) 6,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1H) 6,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 3,16 (m, 4H) 2,41 (m, 4H) 2,21 (s, 3H) 1,49 (s, 9H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,53 (s, 9H) 2,20 (s, 3H) 2,40-2,46 (m, 4H) 2,84-2,95 (m, 4H) 6,13 (s, 2H) 6,68 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H) 7,04 (dd, *J* = 8,97 y 2,99 Hz, 1H) 7,15 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H)

**éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzoico**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,36 (s. a., 2H) 5,99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,6 Hz, 1H) 5,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 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),

**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzoico**

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (11,5 g, 39,5 mmol) en diclorometano (340 ml) se le añadieron tetrahidropiran-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 dos horas y después se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, con NaOH 0,5 N y con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (13,3 g, rendimiento del 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H) 7,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H) 6,20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,2 Hz, 1H) 6,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 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)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

**éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzoico**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,70 (d. a., *J* = 7,4 Hz, 1H) 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H) 5,99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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., 6 H) 1,97 (m, 2H) 1,64 (m, 2H) 1,49 (s, 9H) 1,39 (m, 2H)

**2-(ciclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 374 (MH<sup>+</sup>)

**2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 394 (MH<sup>+</sup>)

**2-(bencilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH<sup>+</sup>),

**5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo**

ESI (+) MS: *m/z* 376 (MH<sup>+</sup>),

**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzoico (13,3 g, 35,4 mmol) en diclorometano anhidro (350 ml) en 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 mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y después se le añadió agua (350 ml) gota a gota. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/etanol 95:5 como eluyente para dar 12,1 g del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 73 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H) 7,06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,5 Hz, 1H) 6,82 (*J* = 2,5 Hz, 1H) 4,48 (m, 1H) 3,85 (m, 2H) 3,5-3,3 (m, 6 H) 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)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

10 **éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H) 6,79 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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, 6 H) 1,99 (m, 1H) 1,70-1,46 (m, 4H) 1,44 (s, 9H) 1,03 (m, 1H)

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

20 ESI (+) MS: *m/z* 470 (MH<sup>+</sup>)

**2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

25 ESI (+) MS: *m/z* 490 (MH<sup>+</sup>)

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

ESI (+) MS: *m/z* 478 (MH<sup>+</sup>)

30 **5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2*H*-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo**

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,91-1,03 (m, 1H) 1,43-1,53 (m, 1H) 1,48 (s, 9H) 1,90-1,97 (m, 1H) 2,24 (s, 3H) 2,43-2,49 (m, 4H) 3,26 (dd, *J* = 5,73 y 4,27 Hz, 4H) 3,33-3,46 (m, 2H) 3,80 (dd, *J* = 11,16 y 3,96 Hz, 1H) 3,83-3,90 (m, 1H) 4,43-4,53 (m, 1H) 7,16-7,19 (m, 1H) 7,20-7,23 (m, 1H) 7,39 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H)

**Preparación de trifluoroacetato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

40 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico (12,1 g, 25,7 mmol), ácido trifluoroacético (48,5 ml) y diclorometano (195 ml) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se evaporaron las sustancias volátiles, el residuo se resuspendió en éter dietílico y se evaporó de nuevo. El procedimiento se repitió cinco veces y después el sólido se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó en un horno a 40 °C para dar el compuesto del título como sólido marrón pálido (13,4 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,78 (s. a., 1H) 9,74 (s. a., 1H) 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,13 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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 35 (m, 1H) 1,59 (m, 1H) 1,53 (m, 1H) 1,08 (m, 1H)

De manera análoga se obtuvieron los compuestos siguientes:

50 **trifluoroacetato del ácido 4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-[(tetrahidropiran-4-il)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

ESI (+) MS: *m/z* 432 (MH<sup>+</sup>),

55 **clorhidrato del ácido 2-[ciclohexil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

ESI (+) MS: *m/z* 414 (MH<sup>+</sup>),

60 **cloridrato del ácido 2-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

ESI (+) MS: *m/z* 434 (MH<sup>+</sup>),

65 **clorhidrato del ácido 2-[bencil(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

ESI (+) MS: *m/z* 422 (MH<sup>+</sup>),

**trifluoroacetato del ácido 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahydro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)amino]benzoico**ESI (+) MS:  $m/z$  416 ( $MH^+$ ),

5

**clorhidrato del ácido 4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]benzoico**RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,86-1,96 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,76 (s, 3H) 2,99 (s, 3H) 3,03-3,13 (m, 2H) 3,47 (s. a., 2H) 6,73-6,78 (m, 2H) 7,73-7,78 (m, 2H) 9,92 (s. a., 1H)

10

**Preparación 4****Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2,4-difluorobenzoico**

15 A una disolución 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) $_2$ O (13,8 g, 63,24 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (1,16 g, 9,49 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con HCl 1 N, una disolución saturada de NaHCO $_3$ , agua (tres 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.

20

RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 7,91 (m, 1H) 7,36 (m, 1H) 7,20 (m, 1H) 1,53 (s, 9H)**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-((*R*)-2-metoxi-1-metiletilamino)benzoico**

25 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 2,4-difluorobenzoico (30 g, 140,05 mmol) y (*R*)-2-metoxi-1-metiletilamina (100 ml) se agitó a 65 °C durante dos días. Se le añadió una disolución saturada de NaHCO $_3$  y la mezcla se extrajo con diclorometano (tres veces). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 9:1). El compuesto del título (33,38 g, 84 %) se obtuvo como aceite.

30

RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (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 (m, 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)

35

De manera análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los compuestos siguientes:

**éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietilamino)benzoico**

40 RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 7,89 (t,  $J$  = 5,00 Hz, 1H) 7,80 (t,  $J$  = 7,07 Hz, 1H) 6,56 (dd,  $J_1$  = 12,80 Hz,  $J_2$  = 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**

45 RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (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 y 2,44 Hz, 1H) 7,79 (dd,  $J$  = 8,90 y 7,07 Hz, 1H) 7,88 (s. a., 1H)

**4-fluoro-2-[[2-fluoroetil]amino]benzoato de *terc*-butilo**

50 RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (ppm, DMSO- $d_6$ ): 1,54 (s, 9H) 3,50 (dd,  $J$  = 27,00 y 5,00 Hz, 2H) 4,63 (dt,  $J$  = 47,56 y 4,88 Hz, 2H) 6,41 (td,  $J$  = 8,57 y 2,50 Hz, 1H) 6,62 (dd,  $J$  = 12,62 y 2,38 Hz, 1H) 7,82 (dd,  $J$  = 8,90 y 7,07 Hz, 1H) 8,05 (t,  $J$  = 4,82 Hz, 1H)

**4-fluoro-2-[[1-metoxi-2-metilpropan-2-il]amino]benzoato de *terc*-butilo**

55 RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  (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 y 2,44 Hz, 1H) 7,82 (dd,  $J$  = 8,84 y 7,38 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H)

**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-(((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

60

65 Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-((*R*)-2-metoxi-1-metiletilamino)benzoico (1,54 g, 5,44 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a 0-5 °C. Se le añadieron trietilamina (1,11 ml, 8,16 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,15 ml, 8,16 mmol). Después de tres horas a 0-5 °C, la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO $_3$ , 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 <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (mezcla de tautómeros) 8,07 (m, 1H) 7,53 (m, 1H) 7,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,39 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,68 Hz, 1H) 4,83 (m, 1H) 3,44 (m, 1H) 3,30 (s, 3H) 1,49 (s, 9H) 0,86 (d, 3H)

De manera análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los compuestos siguientes:

5

**éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-[(2-metoxietil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]benzoico**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,07 (m, 1H) 7,50 (m, 1H) 7,41 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,39 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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)

10

**4-fluoro-2-[(3-metoxipropil)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)

15

**4-fluoro-2-[(2-fluoroetil)(trifluoroacetil)amino]benzoato de *terc*-butilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)

20

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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,62 Hz, 1H) 7,47 (td, *J* = 8,41 y 2,68 Hz, 1H) 7,93 (dd, *J* = 8,78 y 6,46 Hz, 1H)

25

**Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

30 Una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-2-[(*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-(2,2,2-trifluoroacetil)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 siete días. Después, la disolución se evaporó, se le añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con diclorometano (tres veces). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol, 93:7). El compuesto del título (2,04 g, 84 %) se obtuvo como un sólido amarillento.

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (mezcla de tautómeros) 7,81 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H) 7,06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,15 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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)

40

De manera análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los compuestos siguientes:

**éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-metoxietil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (mezcla de tautómeros) 7,83 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,05 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,02 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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),

50

**2-[(3-metoxipropil)(trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo**

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,44 Hz, 1H) 7,81 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H)

55

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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,68 Hz, 1H) 7,83 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H)

60

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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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* = 8,96 y 2,62 Hz, 1H) 7,70 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H)

65

**Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[[*(R)*-2-metoxi-1-metiletil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

5 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 2-[[*(R)*-2-metoxi-1-metiletil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (2,03 g, 4,42 mmol) en clorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,4 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después la disolución se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (mezcla de tautómeros) 12,10 (s. a., 1H) 9,74 (s. a., 1H) 7,90 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 7,15 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,90 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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)

15 De manera análoga a la descrita anteriormente se obtuvieron los compuestos siguientes:

**trifluoroacetato del ácido 2-[[2-metoxietil]-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (mezcla de tautómeros) 12,76 (s. a., 1H) 9,73 (s. a., 1H) 7,91 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 7,10 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,78 Hz, *J*<sub>2</sub> = 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),

**clorhidrato del ácido 2-[[3-metoxipropil](trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,68 Hz, 1H) 7,93 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 10,27 (s. a., 1H) 12,76 (s. a., 1H)

**clorhidrato del ácido 2-[[2-fluoroetil](trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,62 Hz, 1H) 7,91-7,97 (m, 1H) 10,33 (s. a., 1H) 12,83 (s. a., 1H)

**clorhidrato del ácido 2-[[1-metoxi-2-metilpropan-2-il](trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,50 Hz, 1H) 7,84 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 10,25 (s. a., 1H) 12,77 (s. a., 1H)

40

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

45 El compuesto 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,15 mmol) se disolvió en dioxano anhidro (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se le añadió *N*-etoxicarbonilpiperidona (1,06 g, 0,932 ml, 6,18 mmol, 1,2 eq.) y después ácido trifluoroacético (1,03 ml, 13,39 mmol, 2,6 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,72 g, 7,73 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. A continuación, se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOH, 93:7), se obtuvieron 2,187 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 95 %).

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,19 Hz, 1H) 7,57 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H) 7,70 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H)

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

65 El compuesto 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo (2,18 g, 4,88 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y la disolución se enfrió a 0 °C. Se le añadió trietilamina (1,02 ml, 7,32 mmol, 1,5 eq.) y después anhídrido trifluoroacético (0,827 ml, 5,856 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de tres horas se llevó a cabo una nueva adición de trietilamina (0,815 ml, 5,86 mmol, 1,2 eq.) y anhídrido trifluoroacético (0,415 ml, 2,93 mmol, 0,6 eq.) y la mezcla se dejó calentar a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase acuosa volvió a extraerse con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOH, 95:5) para dar 2,15 g del compuesto del título como un aceite amarillo que solidifica al secarse (rendimiento del 81 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,56 Hz, 1H) 7,81 (d, *J* = 9,02 Hz, 1H)

#### Preparación de clorhidrato del ácido 2-[[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il](trifluoroacetil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

El compuesto 4-[[2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil](trifluoroacetil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo (2,15 g, 3,960 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (8 ml) en atmosfera de nitrógeno. A continuación se le añadió gota a gota una disolución de HCl 4 M en dioxano (9,9 ml, 39,6 mmol, 10 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de cinco horas se le añadieron cinco equivalentes más de HCl y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se lavó dos veces con DCM. Después se resuspendió en DCM/dioxano, 1:3, y se dejó formar una lechada durante una hora. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío a 50 °C durante una hora. Se obtuvieron 1,78 g del compuesto del título como un polvo beige (rendimiento del 86 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,56 Hz, 1H) 7,91 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H) 10,26 (s. a., 1H) 12,79 (s. a., 1H)

#### Preparación 6

##### Preparación de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto 2-metoxi-4-fluorobenzoato de metilo (1,6 g, 9,7 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 9,7 mmol) y *N*-metilpiperazina (1,3 ml, 11,7 mmol) se calentaron a 100 °C en DMSO (5 ml) durante 20 horas. 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 de gel de sílice con diclorometano/metanol, 95:5, como eluyente dio 1,7 g (rendimiento del 66 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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 y 2,38 Hz, 1H) 7,61 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H)

##### Preparación de clorhidrato del ácido 2-metoxi-4-(4-meilpiperazin-1-il)benzoico

El compuesto 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo (1,9 g, 7,2 mmol) se calentó a 40 °C en una mezcla de NaOH 2 N (10 ml) y MeOH (10 ml) durante dos horas. El MeOH se evaporó y la fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl al 25 % y se extrajo con *n*-BuOH. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para dar 1,0 g (rendimiento del 61 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)

#### Preparación 7

##### Preparación de 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

En un tubo cilíndrico de cuarzo se puso ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (1,5 g, 9,7 mmol) en MeOH (15 ml) y se le añadieron dos gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. El tubo se introdujo en un reactor de microondas Smith Creator® de Personal Chemistry. La irradiación de microondas se llevó a cabo a 130 °C durante una hora, hasta que el análisis de HPLC demostró la desaparición del material de partida. La mezcla se dejó enfriar y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la concentración de la disolución dio el compuesto final (1,3 g, 78 %) como un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,91 (dd, *J* = 6,2 y 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 2,6 y 10,2 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

**Preparación de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo**

5 En un tubo cilíndrico de cuarzo se puso éster metílico del ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (1,2 g, 7,14 mmol), *N*-metilpiperazina (0,95 ml, 8,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (990 mg, 7,14 mmol) y DMSO (4 ml). La reacción se calentó durante 20 horas a 110 °C, hasta que el análisis de HPLC demostró la desaparición del material de partida. Se añadió DCM (15 ml) y la disolución se lavó dos veces con agua y después la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH, 95:5) para dar el compuesto deseado (670 mg, 38 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,72-7,79 (m, 1H) 6,75-6,84 (m, 2H) 3,75 (s, 3H) 3,29 (s. a., 4H) 2,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 4H) 2,24 (s, 3H)

**Preparación de ácido 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

15 A una disolución de éster metílico de ácido 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (660 mg, 2,66 mmol) en MeOH (4 ml), se le añadió NaOH 2 M (4 ml, 8 mmol). La reacción se calentó durante tres horas a 40 °C hasta que el análisis de HPLC demostró la desaparición del material de partida. El disolvente se eliminó a presión reducida y la disolución se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso al 25 %. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto final deseado como un sólido blanco (400 mg, 64 %).

20 ESI (+) MS: *m/z* 235 (MH<sup>+</sup>)

**Preparación 8****25 Preparación de ácido 1-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

Una mezcla de 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (700 mg, 5 mmol) y NaH al 60 % (6 mmol) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante una hora en DMF anhidra (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 anhidra y la disolución resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo (3 veces) con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y agua (5 ml) y se le añadió KOH (1,12 g, 20 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo se resuspendió en AcOEt y una disolución de KHSO<sub>4</sub> al 5 %. La fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron a sequedad para dar 600 mg del compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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)

**40 Preparación de ácido 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

De acuerdo con el procedimiento descrito previamente, antes de la hidrólisis básica (KOH/MeOH/agua), el éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-pirazoli-1-il)piperidin-1-carboxílico (776 mg, 2,4 mmol) se disolvió en DCM (24 ml) y se trató con TFA (1,85 ml, 24 mmol) durante tres horas. La reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad para dar 550 mg de producto crudo que se disolvieron en DCM (20 ml) y se trataron primeramente con TEA (1,058 ml, 7,595 mmol), después con una disolución de formaldehído al 37 % en peso en agua (0,22 ml, 2,95 mmol) y finalmente con triacetoxiborohidruro de sodio (782 mg, 3,69 mmol) a temperatura ambiente, en agitación y en atmósfera de nitrógeno. Después de una hora se añadió DCM (20 ml) y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dejar un aceite que se empleó en la etapa de hidrólisis básica sin purificación adicional para dar el compuesto del título.

55 ESI (+) MS: *m/z* 210 (MH<sup>+</sup>)

**Preparación 9****Preparación de ácido 3-[4(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]benzoico**

60 A una disolución de 1-Boc-4-[3-(etoxicarbonil)fenil]piperazina (200 mg, 0,6 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió NaOH 2M (1 ml, 2 mmol). La reacción se calentó durante dos horas a 40 °C hasta que el análisis de HPLC demostró la desaparición del material de partida. La disolución se neutralizó a pH 7 con HCl acuoso al 25 %. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto final deseado como un sólido beige (80 mg, 40 %)

65 ESI (+) MS: *m/z* 307 (MH<sup>+</sup>)

**LISTADO DE SECUENCIAS**

<110> Nerviano Medical Sciences Srl

5 <120> Derivados indazólicos sustituidos activos como inhibidores de cinasa

<130> NMS 056

<150> EP08172091

10 <151> 18-12- 2008

<160> 4

<170> PatentIn, versión 3.3

15 <210> 1

<211> 76

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

<223> Cebador directo

<400> 1

25 ggggacaagt tgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgtccagg ggccccgccc 60

gaagcaccag gagctg 76

<210> 2

<211> 57

30 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador inverso

35 <400> 2

ggggaccact tgtacaaga aagctgggtt tcagggccca ggctggttca 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

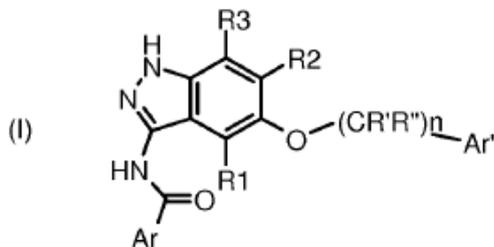
60 ctcggatcct cagcaggctc aagactgggg cagcgg 36

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

5



en el que:

Ar es arilo o heteroarilo sustituido con Ra y Rb, en que

10

Ra es NH<sub>2</sub>, NH-G, O-G' o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A y

Rb es hidrogeno, halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-G o NH-CO-L, en que

A es heterociclilo opcionalmente sustituido

G es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido lineal o ramificado o un heterociclilo opcionalmente sustituido,

15

G' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido con N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o un heterociclilo opcionalmente sustituido y

L es heteroarilo opcionalmente sustituido;

Ar' es arilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

R1, R2 y R3 son hidrógeno;

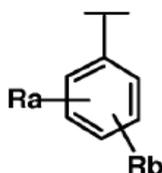
R' y R'' son independientemente entre sí hidrógeno o metilo;

20

n es 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo de la fórmula:

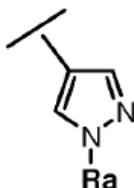


25

en el que Ra es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A o O-G', en que A, G' y n son según se definen en la reivindicación 1 y Rb es según se define en la reivindicación 1.

30

3. Un compuesto de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo de la fórmula:



35

en el que Ra es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A, en que A y n son según se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona del grupo que consta de:

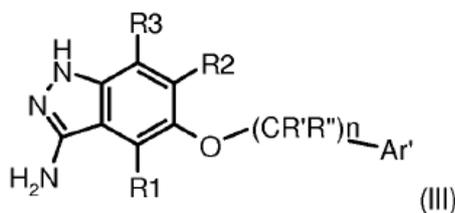
- 40
- N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
  - N-[5-(3-fluorobenciloxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
  - N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-2-(2-metoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
  - N-[5-(2-cloro-3,6-difluorobenciloxi)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
  - N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
  - N-(5-benciloxi-1H-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,

- N-[5-(3-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 5 N-[5-(2,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(2,3-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(3,4-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(2-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida,  
 10 N-[5-[(*R*)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-[(*S*)-1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 2-amino-N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzamida,  
 N-[5-(2-cloro-5-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benza-  
 15 mida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]-2-nitrobenzamida,  
 N-[5-(3-cloro-5-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(3-fluoro-5-metilbenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 N-[5-(5-fluoro-2-metilbenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 20 {2-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]carbamoiil}-5-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]fenil]amida del ácido 1*H*-  
 pirrol-2-carboxílico,  
 N-[5-(2-metoxibenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 2-amino-N-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-[(3-dimetilaminopropil)metilamino]benzamida,  
 N-[5-(4-fluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)benzamida,  
 25 N-(5-benciloxi-1*H*-indazol-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(3-metoxipropilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-((*R*)-2-metoxi-1-metiletilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 30 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetiletilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 éster etílico del ácido 4-[2-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]carbamoiil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]  
 piperidin-1-carboxílico,  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(2-fluoroetilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 2-bencilamino-N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 35 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-(1,2-dimetoxietilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[5-[(3-fenoxibencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 3-clorometil-N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida  
 N-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-piperidin-1-ilmetilbenzamida,  
 3-(azetidín-1-ilmetil)-N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 40 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzamida,  
 N-[5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[1-(3,5-difluorofenil)etoxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 45 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
 N-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 50 N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(piperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-(benciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 55 N-[5-[(2-cloro-3,6-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-[(3-(dimetilamino)propil)(metil)amino]benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(morfolín-4-ilmetil)benzamida,  
 60 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-nitrobenzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-nitrobenzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida  
 65 N-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 N-[5-[(3,5-difluorobencil)oxi]-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,

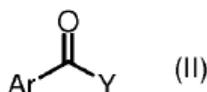
- 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
*N*-[5-(3-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida *N*-{5-[4-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 5 4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-[5-(4-fenoxifenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
*N*-[5-[3-(benciloxi)fenoxi]-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
 10 2- metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 15 3- (4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
 clorhidrato de *N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,  
 clorhidrato de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(5-fenoxi-1*H*-indazol-3-il)benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-nitrobenzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-nitrobenzamida,  
 20 3-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
 4-amino-*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida,  
*N*-[5-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzamida,  
 25 *N*-[5-[(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-4-aminobenzamida,  
*N*-[5-[(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-3-amino-benzamida y  
 4-clorometil-*N*-[5-(3,5-difluorobenciloxi)-1*H*-indazol-3-il]-benzamida.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1,  
 30 caracterizado porque el proceso comprende:

d) la condensación de un compuesto de la fórmula (III):



35 en el que n, Ar', R1, R2, R3, R' y R'' son según se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (II):

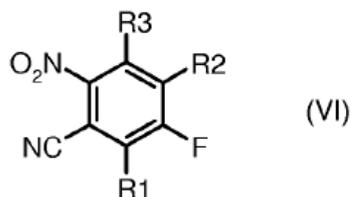


40 en el que Ar es según se define en la reivindicación 1 e Y representa hidroxilo o un grupo saliente adecuado, para dar un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente, con la separación opcional del compuesto resultante en los isómeros individuales y la conversión del compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

45 6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado en que el compuesto de la fórmula (III) según se define en la reivindicación 5 se prepara de acuerdo con las etapas siguientes:

a) condensación de un compuesto de la fórmula (VI):

50



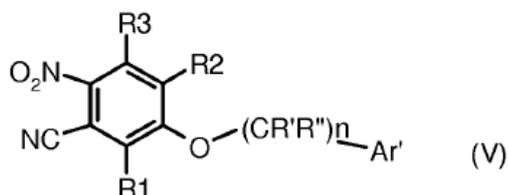
en el que R1, R2 y R3 son según se definen en la reivindicación 1, con un derivado alcohólico de la fórmula (VII):



en el que n, Ar', R' y R'' son según se definen en la reivindicación 1;

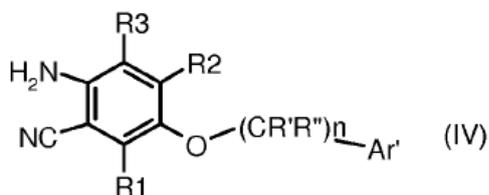
b) reducción del grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (V):

10



en el que n, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente;

15 c) reducción del grupo ciano del compuesto resultante de la fórmula (IV):



20 en el que n, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen anteriormente, en presencia de un sistema de reactivos adecuado para dar un compuesto de la fórmula (III) según se define anteriormente.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) se lleva a cabo mediante una o más de las reacciones siguientes:

25

1) reducción de un compuesto de la fórmula (I), en el que Ar es un arilo sustituido y uno de los sustituyentes es NO<sub>2</sub>, para obtener un compuesto de la fórmula (I) en el que dicho sustituyente es NH<sub>2</sub>;

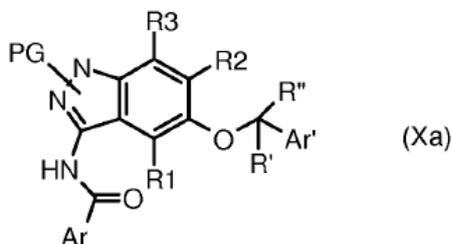
2) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que n es 1 en otro compuesto de la fórmula (I) con un grupo Ar' diferente en un proceso multietapa que consta de:

30

2A) la protección de un compuesto de la fórmula (I);

2B) la reducción del compuesto resultante de la fórmula (Xa):

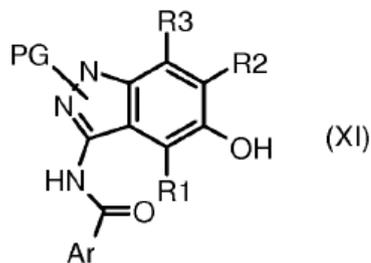
35



en el que Ar, Ar', R', R'', R1, R2 y R3 son según se definen en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector adecuado;

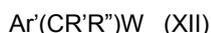
2C) el acoplamiento del compuesto resultante de la fórmula (XI):

5



en el que Ar, R1, R2, R3 y PG son según se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XII)

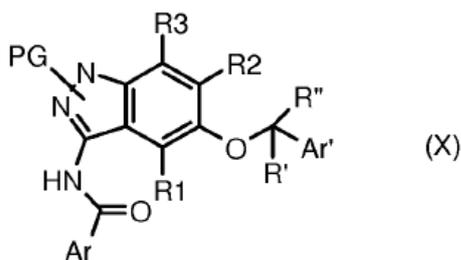
10



en el que Ar', R' y R'' son según se definen en la reivindicación 1, pero Ar' es diferente del Ar' de la fórmula (Xa) y W representa un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado;

15

2D) eliminación del grupo protector del compuesto resultante de la fórmula (X):



20

en el que Ar, Ar', R', R'', R1, R2, R3 y PG son según se definen anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (I), en el que n es 1 y Ar, Ar', R1, R2, R3, R' y R'' son según se definen anteriormente, pero Ar' es diferente del Ar' de la fórmula (Xa).

8. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de la ALK que comprende la puesta en contacto de dicho receptor con una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1.

25

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definen en la reivindicación 1 y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un producto o kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definen en la reivindicación 1 o composiciones farmacéuticas del mismo según se definen en la reivindicación 9 y uno o más agentes quimioterapéuticos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra el cáncer.

11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definen en la reivindicación 1 para uso como medicamento.

12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definen en la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad cinásica desregulada de ALK, IGF-1R y JAK2.

40

13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la enfermedad es cáncer.