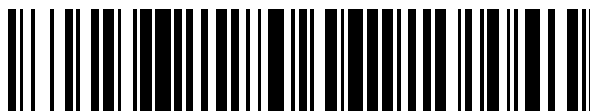


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 498**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 403/12 | (2006.01) | C07D 417/14 | (2006.01) |
| C07D 401/10 | (2006.01) | C07D 471/04 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | C07D 487/04 | (2006.01) |
| C07D 403/10 | (2006.01) | C07D 491/048 | (2006.01) |
| C07D 237/32 | (2006.01) | C07D 513/04 | (2006.01) |
| C07D 405/12 | (2006.01) | | |
| C07D 413/10 | (2006.01) | | |
| C07D 413/12 | (2006.01) | | |
| C07D 417/10 | (2006.01) | | |
| C07D 417/12 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2014** **E 17176983 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3252050**

54 Título: **Ftalazinonas e isoquinolinonas como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

18.01.2013 US 201361754007 P

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

07.10.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**GLUNZ, PETER W.;
ZOU, YAN;
QUAN, MIMI L. y
LADZIATA, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 785 498 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

Ftalazinonas e isoquinolinonas como inhibidores de ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a novedosos compuestos de ftalazinona, que son inhibidores de las quinasas Rho, a las composiciones que los contienen, y estos compuestos para su uso en métodos para el tratamiento o la profilaxia de trastornos asociados a actividad anómala de la quinasa Rho.

10

Antecedentes de la invención

La quinasa Rho (ROCK) es un miembro de la familia de las serina-treonina proteína quinasas. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en numerosas funciones celulares, tales como la organización de ACTIN®, adhesión celular, migración celular, y citocinesis (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción de la musculatura lisa (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción de la musculatura lisa en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

15

20

25

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo angiotensina II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

30

Los estudios adicionales en la bibliografía, utilizando algunos los inhibidores de ROCK conocidos fasudil (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una conexión para el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature, ibid.*) ha mostrado disminuir significativamente la tensión arterial en tres modelos de hipertensión en ratas, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor sobre la tensión arterial en las ratas del control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

35

40

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia de genes de una forma negativa dominante de ROCK suprimió la formación de neointima después de una lesión por globo en arterias femorales de porcino (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de neointima en ratas (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta en porcino, se mostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudil redujo progresivamente la estenosis coronaria, así como promovió una regresión de la remodelación coronaria constrictiva (Shimokawa, H. et al., *Cardiovascular Res.*, 51:169-177 (2001)).

45

50

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se mostró que el fasudilo redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 ha mostrado mejorar la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardiaca congestiva en ratas sensibles a la sal de Dahl (Kobayashi, N. et al., *Cardiovascular Res.*, 55:757-767 (2002)).

55

Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales incluyendo vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), lesión de reperusión por isquemia (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

60

65

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R.A. et al., *J.*

Biol. Chem., 278:13578- 13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho Quinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunitarias de la ruta de señalización de RhoA/ROCK, se podría anticipar que la inhibición de la quinasa Rho debería proporcionar también beneficios en enfermedades tales como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los estudios anteriores proporcionan evidencias sobre una conexión entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión de isquemia posterior a reperusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre la musculatura lisa, los inhibidores de ROCK pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad de la musculatura lisa, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la quinasa Rho se ha indicado como diana farmacológica para el tratamiento de otras diversas enfermedades, incluyendo inflamación de las vías aéreas e hipersensibilidad (Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243- 255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13: 8293-8307 (2012); Zhou, L. y col., *Am. J. Nephrol.*, 34:468- 475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B.K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

Sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar las enfermedades cardiovasculares. En la actualización de 2012 de Heart Disease and Stroke Statistics de la American Heart Association (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), se notificó que las enfermedades cardiovasculares representan el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, representando las enfermedades coronarias ~1 de cada 6 muertes en total en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se encontró que ~33,5 % de la población adulta de Estados Unidos era hipertensa, y se estimó que en 2010 ~6,6 millones de adultos estadounidenses tendrían insuficiencia cardíaca. Por tanto, a pesar de la cantidad de medicaciones disponibles para tratar las enfermedades cardiovasculares (CVD), incluyendo diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de la angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD siguen estado mal controladas o son resistentes a la medicación actual para muchos pacientes.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, los documentos US 2012/0122842 A1, los documentos US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, y Hu, E. et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 9:715-736 (2005)), el fasudil es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. Se homologó una formulación i.v. en Japón para el tratamiento de vasoespasmo cerebral. Sigue habiendo necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil, y glaucoma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona novedosos compuestos de ftalazinona, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las quinasas Rho.

En el presente documento también se divulgan procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxia de dolencias asociadas a la actividad anómala de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxia de una dolencia asociada a la actividad anómala de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular o enfermedad relacionada cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesita dicho tratamiento del compuesto. Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, vasoespasmo cerebral, lesión de isquemia posterior a reperusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades que implican hiperreactividad de la musculatura lisa incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento el compuesto.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar enfermedades mediadas al menos parcialmente por la quinasa Rho incluyendo enfermedades fibróticas, oncológicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento el compuesto.

En más aspectos adicionales, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados. Se divulgan en el presente documento procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados utilizados en estos procesos.

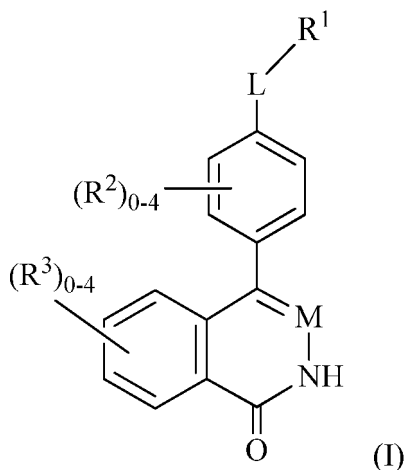
Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a dos agente(s) distinto(s).

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma ampliada en el resto de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, compuestos de Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos, en donde:

M es N;

L es -NR⁶-;

R¹ es un heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O, y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-4 R⁷;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, carbociclo, y heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo, y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, carbociclo, y heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo, y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

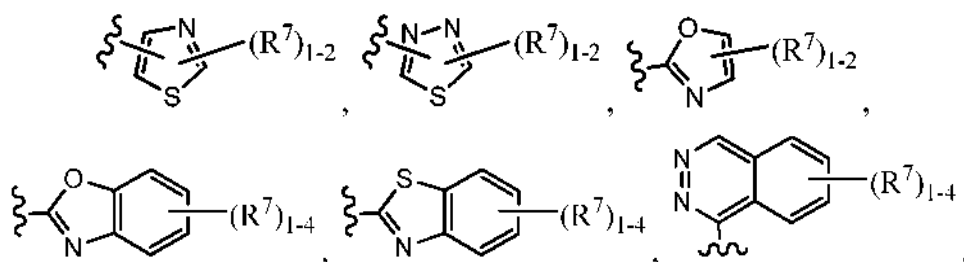
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -

$\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n$ -
 CONR^8R^8 , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -carbociclo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, $-\text{NHCO}$ -carbociclo, $-\text{NHCO}$ -heterociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclo,
 5 y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y
 $\text{S}(\text{O})_p$, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoilo, carbociclo, y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;
 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-(\text{CH}_2)_n$ -
 $\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})$ carbociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})$ heterociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -
 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -carbociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ - SO_2 alquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - SO_2 carbociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ -
 10 SO_2 heterociclo, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclo, y $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo, y
 heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;
 como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un
 heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;
 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,
 CH_2OH , $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ carbociclo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ heterociclo,
 15 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ heterociclo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoilo,
 carbociclo, y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
 R^{10} se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, COCF_3 ,
 $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ -alqueno C_{1-4} - $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, C_{1-4} alqueno- $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, R^c , CO_2R^c , y
 CONHR^c ; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un
 heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alqueno, y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;
 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 ,
 NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 20 $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}$ -alqueno C_{1-4} - $\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}$ -alqueno C_{1-4} - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}$ -
 alqueno C_{1-4} - $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{alqueno } \text{C}_{1-4}$ - O - $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{R}^c$, COR^c , CO_2R^c , y CONHR^c ;
 R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, y $-(\text{CH}_2)_n$ -
 heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo
 que consiste en: N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O, y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d ;
 R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 30 $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , y $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O, y $\text{S}(\text{O})_p$;
 n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, y 4;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, y 2.

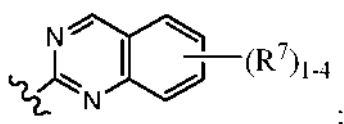
35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales
 farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

L es $-\text{NR}^6$ -;

40 R^1 se selecciona entre



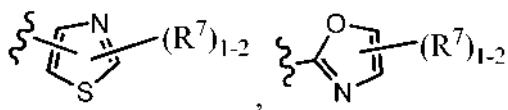
45 y



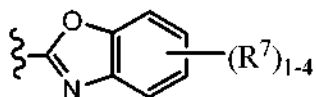
otras variables son como se define en la Fórmula (I) anterior.

50 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros,
 sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde L es $-\text{NR}^6$ -; R^1 es heterociclo de 4 a 12
 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O, y $\text{S}(\text{O})_p$ y están
 sustituidos con 1-4 R^7 .

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde L es NR^6 ; R^1 se selecciona entre



5 y



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

10

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de la Cl_{50} de ROCK $\leq 10 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de la Cl_{50} de ROCK $\leq 1 \mu\text{M}$.

15

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de la Cl_{50} de ROCK $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de la Cl_{50} de ROCK $\leq 0,05 \mu\text{M}$.

20

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de la Cl_{50} de ROCK $\leq 0,01 \mu\text{M}$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

25

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30

En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.

35

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40

Se divulga también en el presente documento un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención.

Se divulga también en el presente documento un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención.

45

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un compuesto de la invención y agente(s) terapéutico(s) adicional(es).

50

También se divulga en el presente documento un método para el tratamiento y/o la profilaxia de una dolencia asociada con la actividad anómala de ROCK, comprendiendo administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxia una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

55

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, producir la regresión de la patología.

Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de incidencia de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva según factores conocidos por aumentar el riesgo de padecer una patología clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que

la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

5 La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con todos y cada uno del resto de elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

15 II. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, 20 dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están comprendidas en el alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libre en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar configuración(ones) relativas a una molécula principal y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁a C₆, " o "alquilo C₁-C₆ alquilo" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido, o sustituido con al menos un hidrógeno que está sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada

que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, aunque no de forma limitativa, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Se pretende que "alquinilo" o "alquinileno" incluya cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. C₁ a C₆, alcoxi" o "C₁₋₆ alcoxi" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicados unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), y yodo (I). Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆", "o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇ cicloalquilo" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros o un anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12-, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo con puente cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son de uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar también presentes en el puente.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbociclo bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzocondensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, aunque no de forma limitativa, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed.,

Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆, o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico policíclico estable de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros monocíclico o bicíclico o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces, estos heteroátomos no se encuentran adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, aunque no de forma limitativa, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*h*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiopenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo heterocíclico de 9 o 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que

está saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

- 5 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces, estos heteroátomos no se encuentran adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

15 Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, aunque no de forma limitativa, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, La expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un heteroátomo de miembro del anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si está definido). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

30 Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puente incluyen, aunque no de forma limitativa, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar también presentes en el puente.

35 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo con línea discontinua dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

40 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo no-hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con a grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble formen parte (es decir, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

50 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado con su derivado de N-óxido (N→O).

55 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

60 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en donde se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en las que el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113- 191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de Fórmula I en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres bien conocidos fisiológicamente hidrolizables utilizados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la materia.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H" o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Dichos compuestos tienen diversos usos potenciales, *por ejemplo*, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo S(O)₂H, o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEP" para espectroscopía de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida con espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

| | | |
|----|---------------------------------|---|
| | Me | Metilo |
| | Et | Etilo |
| | Pr | Propilo |
| 40 | <i>i</i> -Pr | Isopropilo |
| | Bu | Butilo |
| | <i>i</i> -Bu | Isobutilo |
| | <i>t</i> -Bu | <i>terc</i> -butilo |
| | Ph | Fenilo |
| 45 | Bn | Bencilo |
| | Boc | <i>terc</i> -butiloxicarbonilo |
| | AcOH o HOAc | ácido acético |
| | AlCl ₃ | cloruro de aluminio |
| | AIBN | Azobisisobutironitrilo |
| 50 | BBr ₃ | tribromuro de boro |
| | BCl ₃ | tricloruro de boro |
| | BEMP | 2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina |
| | reactivo BOP | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio |
| | reactivo de Burgess | metanimidato de 1-metoxi- <i>N</i> -trietilammoniosulfonilo |
| 55 | CBz | Carbobenciloxi |
| | CH ₂ Cl ₂ | Diclorometano |
| | CH ₃ CN o ACN | Acetonitrilo |
| | CDCl ₃ | deutero-cloroformo |
| | CHCl ₃ | Cloroformo |
| 60 | mCPBA o m-CPBA | <i>meta</i> -ácido cloroperbenzoico |
| | Cs ₂ CO ₃ | carbonato de cesio |
| | Cu(OAc) ₂ | acetato de cobre (II) |
| | Cy ₂ NMe | <i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina |
| | DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| 65 | DCE | 1,2-dicloroetano |
| | DCM | diclorometano |

| | | |
|----|------------------------------------|--|
| | DEA | dietilamina |
| | Dess-Martin | 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 H)-ona |
| | DIC o DIPCDI | diisopropilcarbodiimida |
| | DIEA, DIPEA o base de Hunig | diisopropiletilamina |
| 5 | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| | DME | 1,2-dimetoxietano |
| | DMF | dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | ADNc | ADN complementario |
| 10 | Dppp | (<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano |
| | DuPhos | (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno |
| | EDC | <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| | EDCI | Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| | EDTA | ácido etilendiaminotetraacético |
| 15 | (<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I) | (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato |
| | Et ₃ N o TEA | trietilamina |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| | Et ₂ O | éter dietílico |
| 20 | EtOH | Etanol |
| | GMF | filtro de microfibra de vidrio |
| | Grubbs (II) | (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro (fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio |
| | HCl | ácido clorhídrico |
| 25 | HATU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| | HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1-etanosulfónico |
| | Hex | Hexano |
| | HOBT o HOBt | 1-hidroxibenzotriazol |
| | H ₂ SO ₄ | ácido sulfúrico |
| 30 | K ₂ CO ₃ | carbonato potásico |
| | KOAc | acetato potásico |
| | K ₃ PO ₄ | fosfato potásico |
| | LAH | hidruro de litio y aluminio |
| | LG | grupo saliente |
| 35 | LiOH | hidróxido de litio |
| | MeOH | Metanol |
| | MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| | MsOH o MSA | ácido metilsulfónico |
| 40 | NaCl | cloruro sódico |
| | NaH | hidruro sódico |
| | NaHCO ₃ | bicarbonato sódico |
| | Na ₂ CO ₃ | carbonato sódico |
| | NaOH | hidróxido sódico |
| | Na ₂ SO ₃ | sulfito sódico |
| 45 | Na ₂ SO ₄ | sulfato sódico |
| | NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida |
| | NCS | <i>N</i> -clorosuccinimida |
| | NH ₃ | amoníaco |
| | NH ₄ Cl | cloruro de amonio |
| 50 | NH ₄ OH | hidróxido de amonio |
| | OTf | triflato o trifluorometanosulfonato |
| | Pd ₂ (dba) ₃ | tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| | Pd(OAc) ₂ | acetato de paladio (II) |
| | Pd/C | paladio sobre carbono |
| 55 | Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) |
| | Ph ₃ PCl ₂ | dicloruro de trifenilfosfina |
| | PG | grupo protector |
| | POCl ₃ | oxicloruro de fósforo |
| | i-PrOH o IPA | isopropanol |
| 60 | PS | poliestireno |
| | SEM-Cl | cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo |
| | SiO ₂ | óxido de silicio |
| | SnCl ₂ | cloruro de estaño (II) |
| | TBAI | yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio |
| 65 | TEA | trietilamina |
| | TFA | ácido trifluoroacético |

| | |
|---------------------|---------------------------------------|
| THF | tetrahidrofurano |
| TMSCHN ₂ | trimetilsilildiazometano |
| T ₃ P | anhídrido del ácido propano fosfónico |
| TRIS | tris(hidroximetil)aminometano |

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

10 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

15 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 μ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 μ M y sustrato peptídico 1,5 μ M (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de la quinasa Rho. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad quinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad quinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron con un programa de ajuste a curva para determinar la CI₅₀; es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad quinasa.

25 Los Ejemplos representativos se analizaron en la prueba de ROCK descrita anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de ROCK (valores de CI₅₀) de \leq 50 μ M (50000 nM). La Tabla A siguiente lista los valores de CI₅₀ de ROCK medidos para los siguientes ejemplos. Los intervalos de CI₅₀ frente a ROCK son los siguientes: +++ = 0,1 - 100 nM; ++ = 101 - 1000 nM; + = 1001 - 50000 nM.

30

Tabla A

| N.º de ejemplo | CI ₅₀ de ROCK1 (nM) | CI ₅₀ de ROCK2 (nM) |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 73 | ++ | +++ |
| 73 | - | - |
| 74 | + | +++ |
| 75 | +++ | +++ |
| 78 | ++ | +++ |
| 79 | +++ | +++ |
| 84 | ++ | +++ |
| 85 | +++ | +++ |
| 86 | ++ | +++ |
| 87 | ++ | +++ |
| 88 | + | +++ |

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar en solitario, pero generalmente se administrarán con un transportador farmacéutico seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y la práctica farmacéutica normalizada.

40 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos

farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien conocidos de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los transportadores farmacéuticamente
 5 aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos transportadores pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, *por ejemplo*, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su
 10 selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de
 15 administración; la especie, edad, sexo, salud, el estado de salud y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más
 20 preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (*por ejemplo*., intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o
 30 intraarterial, la dosis puede darse continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por
 35 supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en premezcla con diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticamente adecuados (denominados conjuntamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, *por ejemplo*, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un transportador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, el manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo oral inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua
 50 y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato de sodio, estearato de
 55 magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares.
 60 Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros solubles como transportadores farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros

biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

5 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

10 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

15 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

20 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son transportadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes.

30 Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

35 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

40 En el presente documento también se divulgan artículos de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, aunque no de forma limitativa, kits y envases. El artículo de fabricación comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

50 El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, enviar y/o comercializar de forma individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

65

- El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, aunque no de forma limitativa, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer envase con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo envase sin otro medio físico de unión al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo envase. Cuando se localiza en el exterior del segundo envase, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo envase sin estar físicamente fijado.
- El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que cita información relativa a la composición farmacéutica localizada dentro del primer envase. La información citada será determinada habitualmente por el organismo regulador que gobierna el área en donde ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto cita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones ilustrativas que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Se han preparado, aislado y caracterizado los siguientes Ejemplos, utilizando los métodos divulgados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por métodos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Se describen a continuación los esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos ilustrativos pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, que proporcionan productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

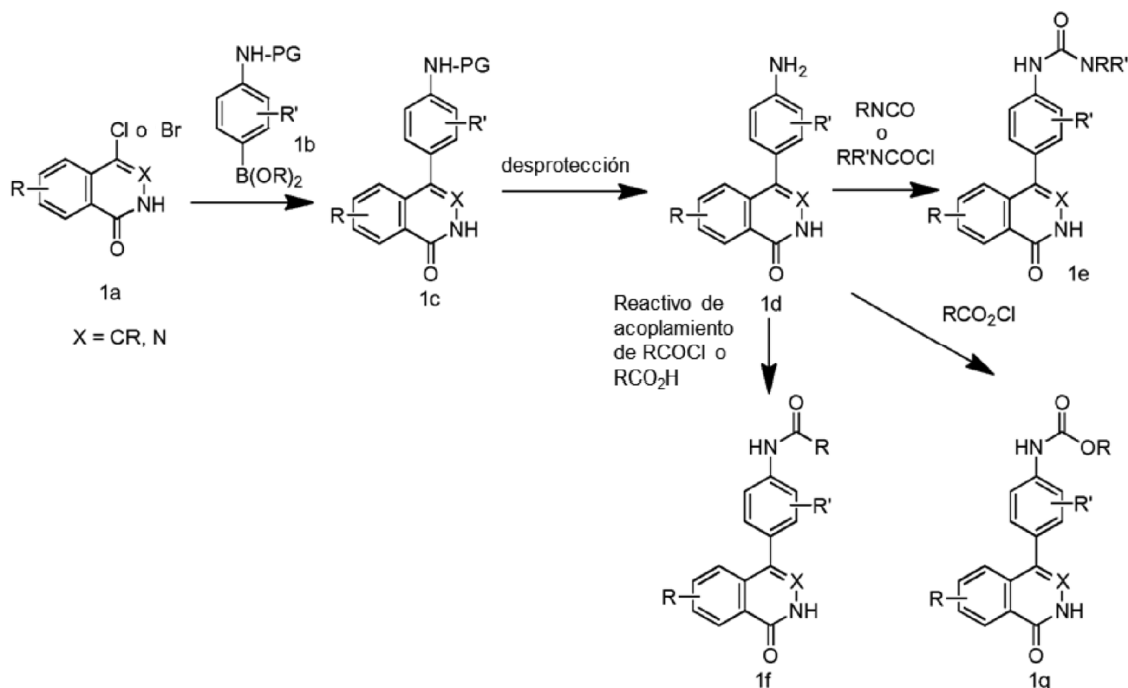
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolvente adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas al especialista médico entrenado es Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

60

Esquema 1

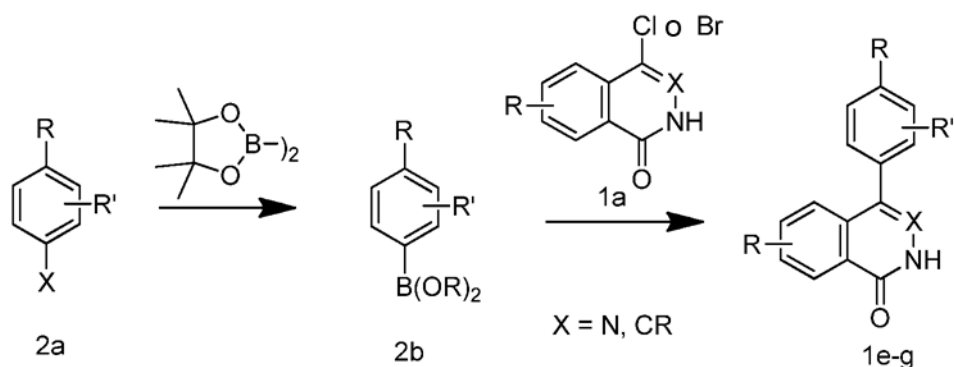
(Referencia, no se reivindican compuestos de las Fórmulas 1e-1g)



El **Esquema 1** muestra la síntesis de los compuestos genéricos **1e**, **1f**, **1g**, a partir del intermedio común **1d**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre haluro de arilo **1a** y ácido borónico o éster de boronato (**1b**) en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ da como resultado el intermedio **1c**. La escisión del grupo protector, tal como mediante el uso de TFA o HCl en dioxano cuando PG = Boc, da como resultado el intermedio de arilamina **1d**. El intermedio **1d** se convierte en la urea objetivo **1e** mediante tratamiento con un isocianato o un cloruro carbámico. El intermedio **1d** se convierte en la amida objetivo **1f** mediante tratamiento con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como piridina o DIEA. Como alternativa, El compuesto objetivo **1f** se prepara mediante acoplamiento del intermedio **1d** con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o BOP, y una base tal como DIEA. El intermedio **1d** se convierte en el carbamato objetivo **1g** mediante tratamiento con un cloroformiato en presencia de una base tal como DIEA o TEA.

Esquema 2

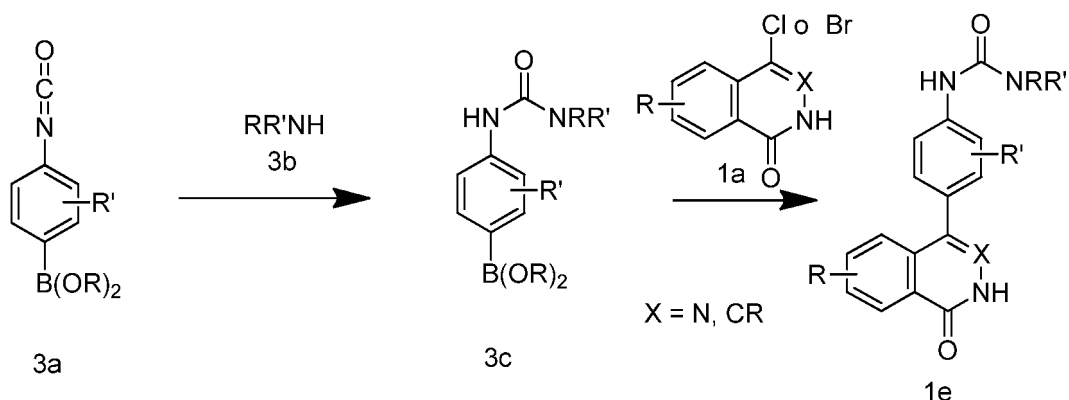
(Referencia, no se reivindican compuestos de las Fórmulas 1e-1g)



Como alternativa, los compuestos objetivo **1e-g** se pueden preparar como se muestra en el **Esquema 2**. El haluro de arilo **2a** (comercialmente disponible o preparado mediante métodos bibliográficos) se convierte en el ácido arilborónico o el éster de boronato **2b** mediante acoplamiento con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador tal como $PdCl_2(dppf)$ en dioxano o DMSO. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre haluro de arilo **1a** y ácido borónico o éster de boronato (**2b**) en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ da como resultado los compuestos objetivo **1e-g**.

Esquema 3

(Referencia, no se reivindican los compuestos de la Fórmula 1e)

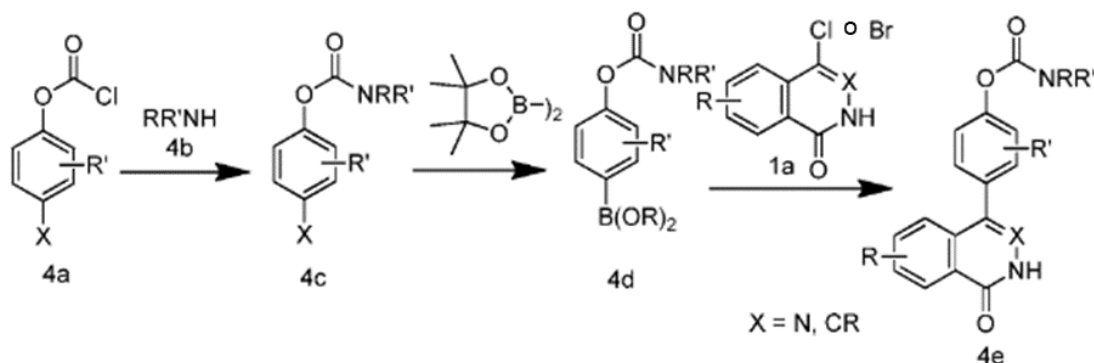


5 Como alternativa, el compuesto objetivo **1e** puede prepararse como se muestra en el **Esquema 3** comenzando a partir del isocianato **3a**, que bien está comercialmente disponible o bien puede prepararse a partir del precursor de anilina tras tratamiento con fosgeno (o equivalente) y una base adecuada tal como TEA. El intermedio **3a** se hace reaccionar con amina (**3b**) para proporcionar la urea **3c**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre haluro de arilo **1a** y ácido borónico o éster de boronato (**3c**) en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ da como resultado el compuesto objetivo **1e**.

10

Esquema 4

(Referencia, no se reivindican los compuestos de las Fórmulas 4e)

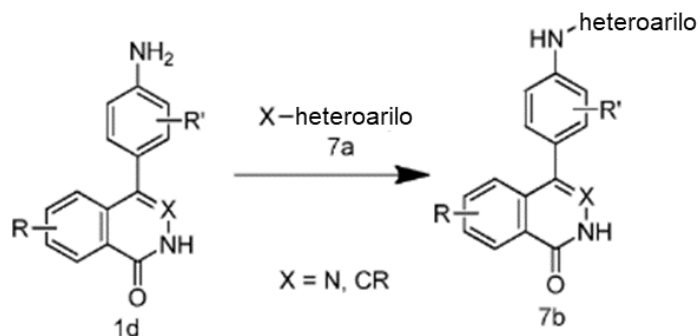


15

20 El **Esquema 4** muestra la síntesis de carbamato objetivo **4e**, partiendo del cloroformato **4a** (tanto comercialmente disponible como preparado por tratamiento de un halofenol adecuado con fosgeno o un equivalente de fosgeno). El intermedio **4a** se hace reaccionar con una amina (**4b**) en presencia de una base tal como TEA para proporcionar carbamato **4c**. El haluro de arilo **4c** se convierte en el ácido arilborónico o el éster de boronato **4d** mediante acoplamiento con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador tal como $PdCl_2(dppf)$ en dioxano o DMSO. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre haluro de arilo **1a** y ácido borónico o éster de boronato (**4d**) en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ da como resultado el compuesto objetivo **4e**.

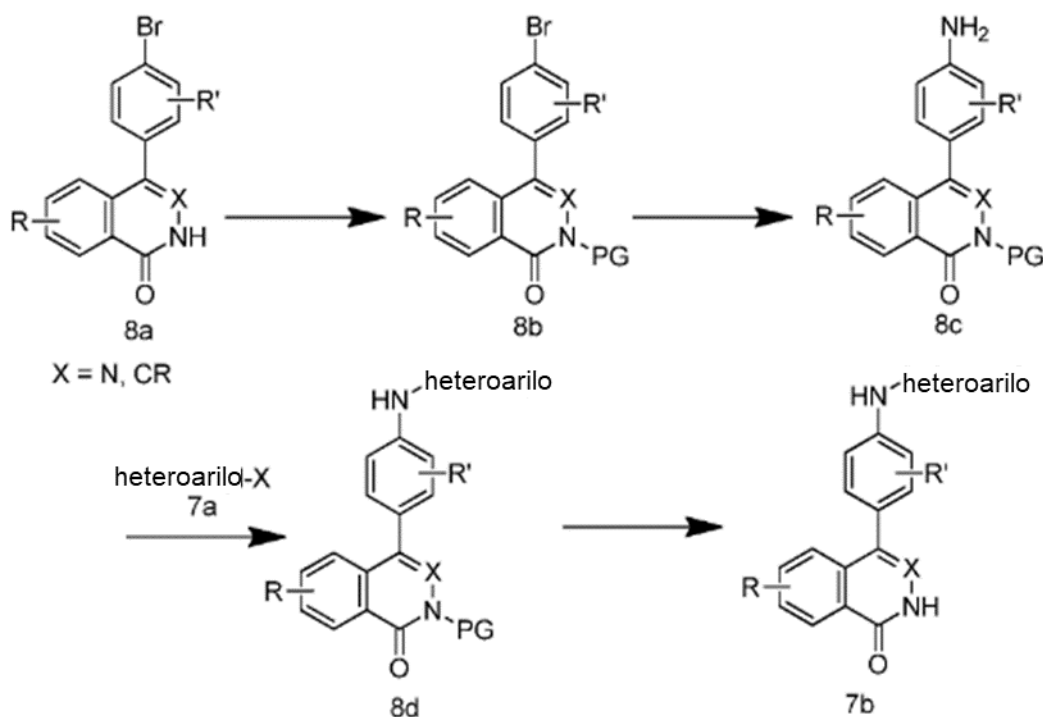
25

Esquema 7



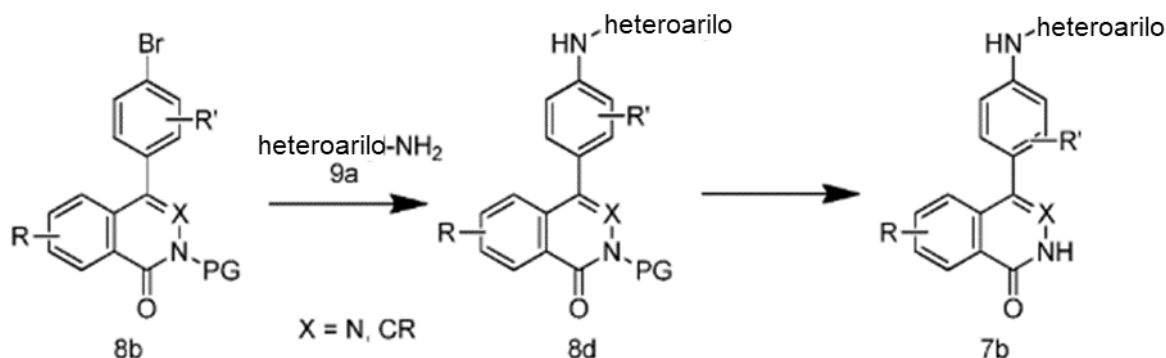
El **Esquema 7** muestra la síntesis del compuesto objetivo **7b** partiendo del intermedio de anilina **1d**. La anilina **1d** se acopla con el haluro de heteroarilo **7a** en condiciones térmicas de SnAr en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente tal como DMF para proporcionar **7b**. Como alternativa, **1d** y **7a** pueden acoplarse en condiciones de N-arilación de Buchwald-Hartwig usando una base tal como Cs_2CO_3 , un catalizador tal como $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ y un ligando adecuado para proporcionar **7b**.

Esquema 8



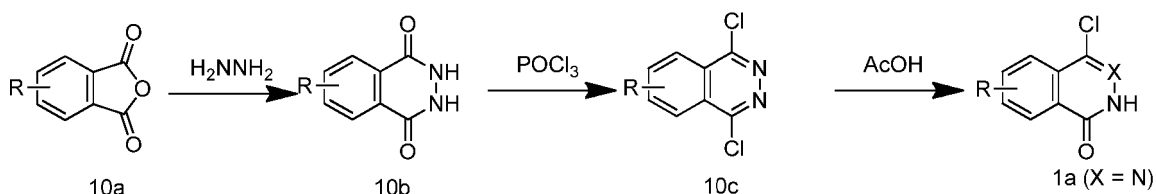
El **Esquema 8** muestra una síntesis alternativa del compuesto objetivo **7b**, partiendo del intermedio **8a**, que bien está comercialmente disponible o bien puede prepararse mediante métodos bibliográficos. Un grupo protector adecuado se introduce mediante tratamiento con una base tal como carbonato potásico y un reactivo del grupo protector tal como cloruro de para-metoxibencilo para proporcionar **8b**. El tratamiento del bromuro de arilo **8b** con azida sódica, Cu_2O y un ligando tal como prolina proporciona anilina **8c**. La anilina **8c** se acopla con haluro de heteroarilo **7a** en condiciones térmicas de SnAr en presencia de una base tal como DIEA en un disolvente tal como DMF para proporcionar el intermedio **8d**. Como alternativa, **8c** y **7a** pueden acoplarse en condiciones de N-arilación de Buchwald-Hartwig usando una base tal como Cs_2CO_3 , un catalizador tal como $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ y un ligando adecuado para proporcionar el intermedio **8d**. La escisión del grupo protector en condiciones adecuadas (TFA en el caso de un grupo protector para-metoxibencilo) proporciona el compuesto objetivo **7b**.

Esquema 9



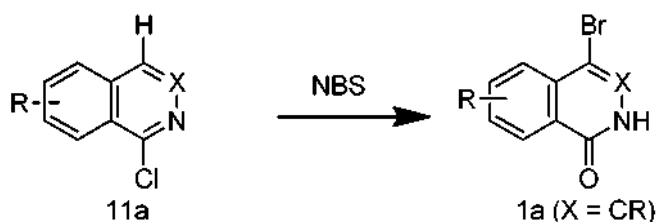
El **Esquema 9** muestra una síntesis alternativa del compuesto objetivo **7b**, partiendo del bromuro de arilo **8b**. El acoplamiento del intermedio **8b** con heteroaril amina **9a** en condiciones de N-arilación de Buchwald-Hartwig usando una base tal como Cs₂CO₃, un catalizador tal como Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado proporciona el intermedio **8d**. La escisión del grupo protector en condiciones adecuadas (TFA en el caso de un grupo protector para-metoxibencilo) proporciona el compuesto objetivo **7b**.

Esquema 10



El **Esquema 10** muestra la síntesis del intermedio **1a**, donde X = N. Furan-2,5-diona **10a** se puede convertir en el intermedio **10b** mediante tratamiento con un reactivo tal como hidrazina. El intermedio **10b** se clora mediante tratamiento con un reactivo tal como POCl₃ para proporcionar dicloro intermedio **10c**. La hidrólisis parcial de **10c** con un reactivo tal como AcOH proporciona el intermedio **1a**.

Esquema 11



El **Esquema 11** muestra la síntesis del intermedio **1a**, en donde X = CR. El intermedio **11a** se broma con un reactivo tal como NBS para proporcionar el intermedio **1a**.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o bien DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de H₂O, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de H₂O, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de H₂O, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de H₂O, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de H₂O, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de H₂O, 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30x100mm, gradiente de 25 min de 0-100 % de B en A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Disolvente A: agua con acetato amónico 20 mM; Disolvente B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min.

Salvo que se indique de otra forma, el análisis de los productos finales se realizó mediante HPLC analítica en fase invertida.

Método A: columna SunFire C18 (3,5 μ m C18, 3,0 \times 150 mm). Se usó una elución en gradiente (1,0 ml/min) de 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después, 100 % de Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

Método B: columna XBridge Fenil (3,5 μ m C18, 3,0 \times 150 mm). Se usó una elución en gradiente (1,0 ml/min) de 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después, 100 % de Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 254 nm).

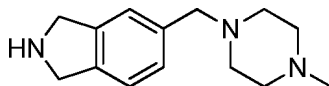
Método C: Waters BEH C18, 2,1 \times 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 $^{\circ}$ C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

Método D: Waters BEH C18, 2,1 \times 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: metanol:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: metanol:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 40 $^{\circ}$ C; Gradiente: parada de 0,5 min al 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos al 100 % de B; Caudal: 0,5 ml/min.

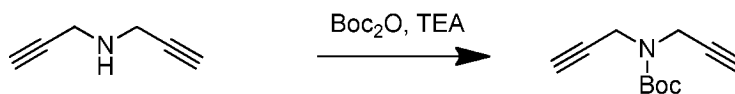
Método E: Waters BEH C18, 2,1 \times 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 $^{\circ}$ C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

Método F: Waters BEH C18, 2,1 \times 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}$ C; Gradiente: 0- B al 100 % durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

Intermedio 2: 5-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)isoindolina, 3 TFA

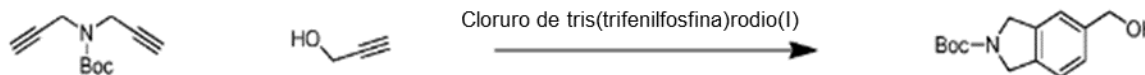


Intermedio 2A: di(Prop-2-in-1-il)carbamato *terc*-butilo



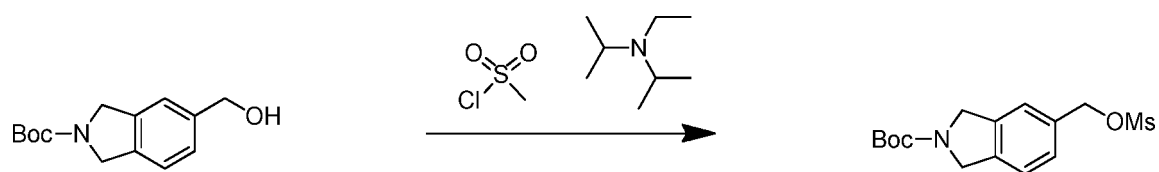
A una solución de 2-propin-1-amina y *N*-2-propinil-(1,110 ml, 10,74 mmol) en THF (20 ml) a ta, se añadió BOC₂O (2,58 g, 11,81 mmol). A esta mezcla se añadió TEA (0,150 ml, 1,074 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se repartió entre HCl 0,2 N y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de un lecho de 1" (2,54 cm) de SiO₂ y se concentró para proporcionar 2,40 g (100 %) de **Intermedio 2A** en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEP) *m/z*: 216,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (s. a., 4H), 2,22 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 2B: 5-(Hidroximetil)isoindolina-2-carboxilato *terc*-butilo



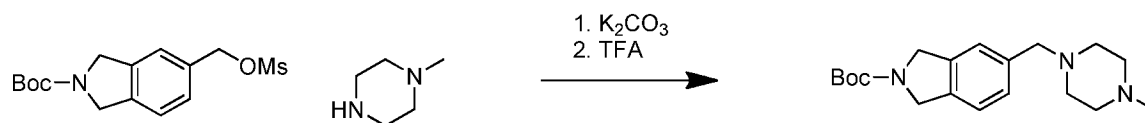
A una solución desgasificada (purgada y lavada con una solución Ar (5x)) de prop-2-in-1-ol (0,961 ml, 16,11 mmol) en tolueno (5 ml) a 50 $^{\circ}$ C, se añadieron en 5 partes a intervalos de 10 minutos el **Intermedio 2A** (1,20 g, 5,37 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml) y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (0,124 g, 0,134 mmol). Tras la última adición, la mezcla de color marrón se agitó a 50 $^{\circ}$ C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se evaporó simultáneamente con CHCl₃ (2x). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos, se eluyó al 75 % de EtOAc) para proporcionar 1,15 g (rendimiento del 86 %) del **intermedio 2B** en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) *m/z*: 521,3(M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 - 7,21 (m, 3H), 4,63 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 4H), 4,60 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Intermedio 2C: 5-(((Metilsulfonyl)oxi)metil)isoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo



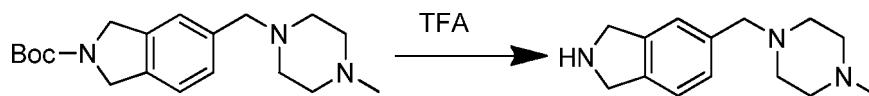
5 A una solución del **Intermedio 2B** (500 mg, 2,006 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se añadieron DIEA (0,420 ml, 2,407 mmol) y Ms-Cl (0,172 ml, 2,206 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, a continuación se lavó con una solución semisaturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 655 mg (100 %) del **Intermedio 2C** en forma de un aceite de color pardo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(IEP) *m/z*: 272,0 (M-*t*-Bu+2H)⁺.

10 **Intermedio 2D**: 5-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)isoindolina-2-carboxilato de *tert*-c-butilo



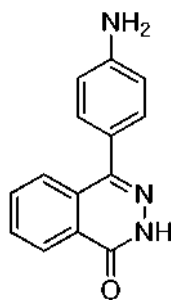
15 A una solución del **Intermedio 2C** (657 mg, 2,007 mmol) en acetona (10 ml) a ta, se añadieron K₂CO₃ (416 mg, 3,01 mmol) y 1-metil piperazina (0,556 ml, 5,02 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, a continuación 1 h a 50 °C. La mezcla se concentró, después se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el **Intermedio 2D** en forma de un aceite de color pardo. EM(IEP) *m/z*: 332,2(M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,30 - 7,21 (m, 3H), 4,63 (dd, *J*= 5,5, 2,0 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,50 (s a, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

20 **Intermedio 2**:

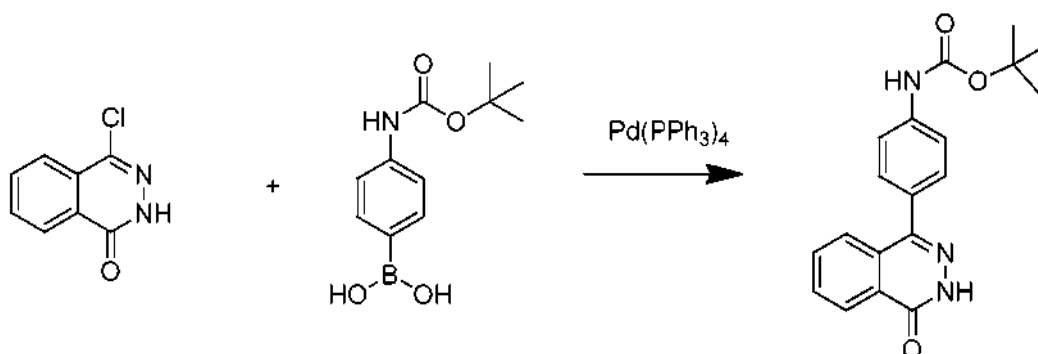


25 El **Intermedio 2D** se trató con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h, después se concentró. La mezcla se disolvió de nuevo en TFA (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. La mezcla se concentró. El aceite pardo se evaporó simultáneamente con DCM (2x), éter, MeOH y CH₃CN para proporcionar 1,36 g (rendimiento del 100 % - pureza del 85 %) del **Intermedio 2** como un semisólido de color pardo, que se usó como tal, sin purificación adicional. EM(IEP) *m/z*: 232,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 - 7,40 (m, 3H), 4,62 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,34 (s a, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,90 (s. a, 4H).

30 **Intermedio 3**: 4-(4-Aminofenil)ftalazin-1(2H)-ona. sal TFA

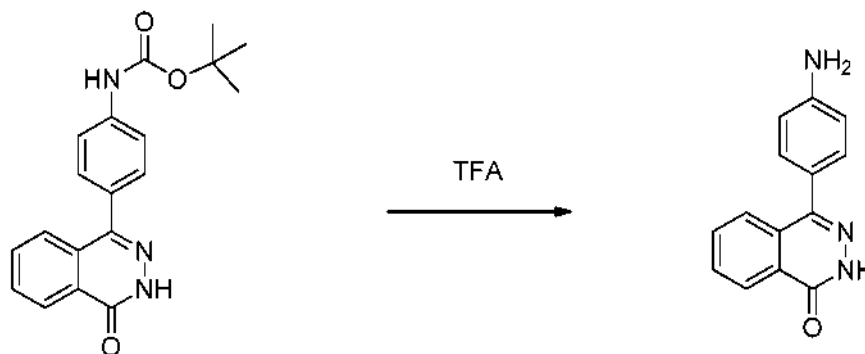


35 **Intermedio 3A**: (4-(4-ox-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *tert*-c-butilo



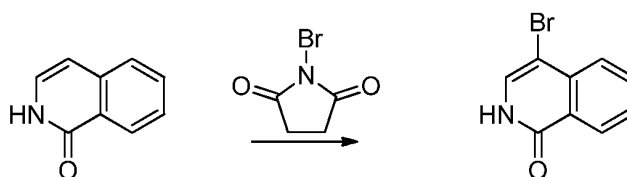
5 A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (118 mg, 0,653 mmol), ácido (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil)borónico (170 mg, 0,719 mmol) y fosfato potásico (347 mg, 1,634 mmol), se le añadieron dioxano (9 ml) y agua (1 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (5x)). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (37,8 mg, 0,033 mmol), después la mezcla se desgasificó (2x). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de cromatografía ultrarrápida para proporcionar 150 mg (68 %) del Intermedio 3A. EM (IEN) *m/z*: 338,1 (M+H)⁺.

10 **Intermedio 3:**



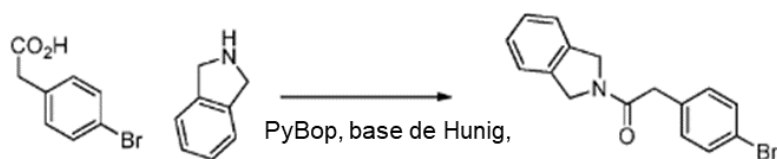
15 Al **Intermedio 3A** (150 mg, 0,445 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml), se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se concentró. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida, después HPLC preparativa para proporcionar 62 mg (59 %) del **Intermedio 3**. EM (IEN) *m/z*: 238,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (dt, J=4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H).

20 **Intermedio 6:** 4-Bromoisoquinolin-1(2H)-ona



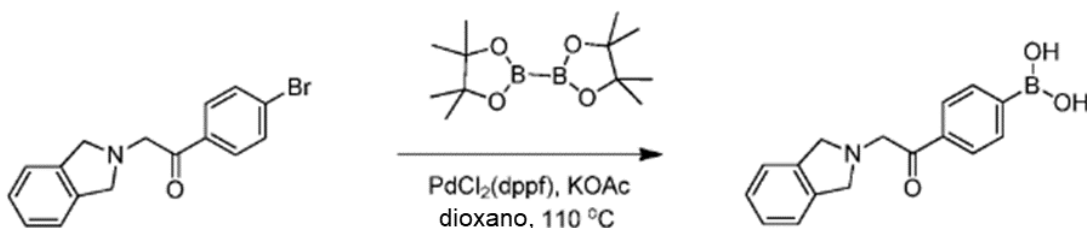
25 A una solución de isoquinolin-1(2H)-ona (105 mg, 0,723 mmol) en DMF (2 ml), se añadió NBS (142 mg, 0,796 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 110 mg (68 %) de **Intermedio 6**. EM(IEP) *m/z*: 223,9 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s a, 1H), 8,24 (dd, J= 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,61 (ddd, J=8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H).

30 **Intermedio 7:** 2-(4-Bromofenil)-1-(isoindolin-2-il)etanona



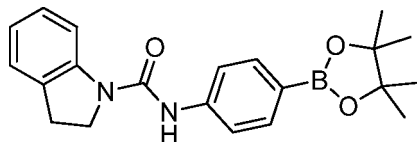
5 A una mezcla de ácido 2-(4-bromofenil)acético (300 mg, 1,395 mmol), isoindolina (183 mg, 1,535 mmol) y HATU (796 mg, 2,093 mmol) en DMF (5 ml), se añadió DIEA (0,487 ml, 2,79 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 10 % de LiCl, salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar 390 mg (88 %) del **Intermedio 7**. EM(IEP) m/z : 316,0 (M+H)⁺.

10 **Intermedio 8**: Ácido (4-(2-(Isoindolin-2-il)acetil)fenil)borónico

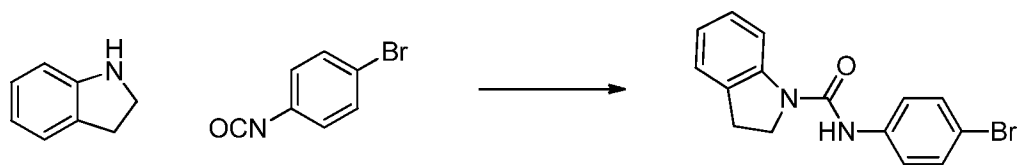


15 Una mezcla del **Intermedio 7** (30 mg, 0,095 mmol), bis(pinacolato)diboro(24 mg, 0,095 mmol) y acetato potásico (27,9 mg, 0,285 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó (3x al vacío/Ar). A continuación se añadió el aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (2,083 mg, 2,85 μmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo (3x al vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 2 h. La reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 14 mg (53 %) del **Intermedio 8**. EM(IEP) m/z : 282,1 (M+H)⁺.

20 **Intermedio 10**: *N*-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)indolina-1-carboxamida

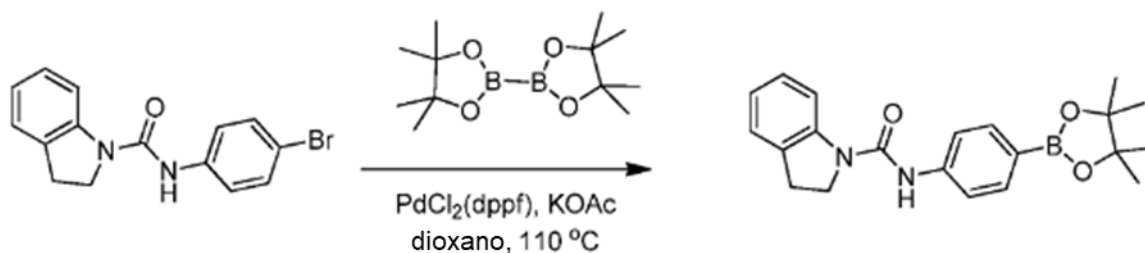


Intermedio 10A: *N*-(4-Bromofenil)indolina-1-carboxamida



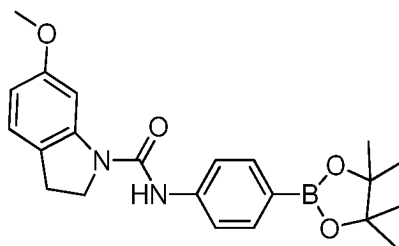
25 Una mezcla de 1-bromo-4-isocianatobenceno (300 mg, 1,515 mmol) e indolina (199 mg, 1,667 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a ta 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), a continuación se lavó con HCl 1 N, solución saturada de Na₂CO₃, y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-60 % de un gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar 470 mg (98 %) del **Intermedio 10A** en forma de una espuma de color amarillo. EM(IEP) m/z : 317,0 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 6,99 (td, J =7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,25 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

35 **Intermedio 10**:



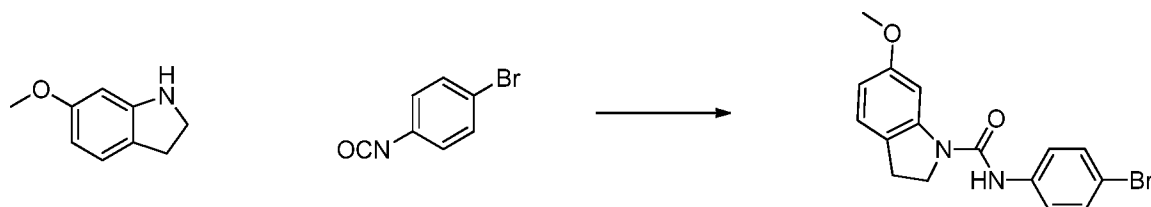
5 A una mezcla del **Intermedio 10A** (470 mg, 1,482 mmol), bis(pinacolato)diboro (452 mg, 1,778 mmol) y acetato potásico (436 mg, 4,45 mmol) en dioxano (20 ml), se añadió el aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (32,5 mg, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x al vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-60 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 430 mg (80 %) del **Intermedio 10** en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) *m/z*: 365,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,39- 1,32 (m, 12H).

Intermedio 12: 6-Metoxi-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)indolina-1-carboxamida



15

Intermedio 12A: *N*-(4-Bromofenil)-6-metoxiindolina-1-carboxamida

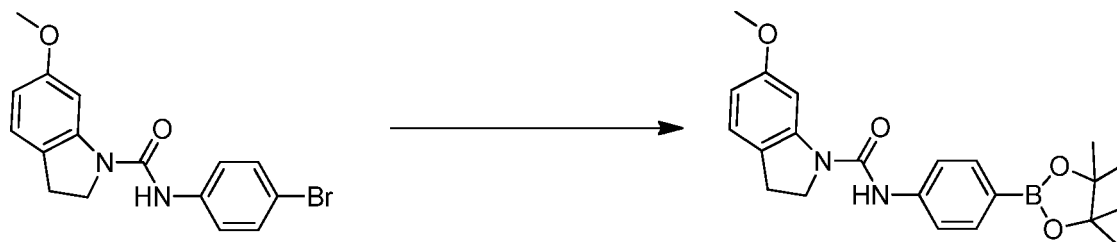


20

25 1-Bromo-4-isocyanatobenceno (146 mg, 0,737 mmol) se mezcló con 6-metoxiindolina (110 mg, 0,737 mmol) en DCM (3 ml), y se agitó a ta 2h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), a continuación se lavó con HCl 1 N, solución saturada de Na₂CO₃, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-50 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 12A** (230 mg, 0,662 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido de color púrpura. EM(IEP) *m/z*: 346,9 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 3H), 3,07 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Intermedio 12:

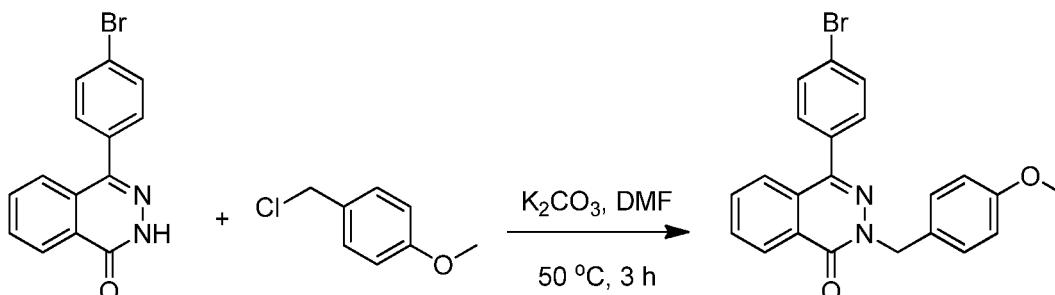
30



35 A una mezcla del **Intermedio 12A** (230 mg, 0,662 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (202 mg, 0,795 mmol) y acetato potásico (195 mg, 1,99 mmol) en dioxano (20 ml), se añadió el aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (14,5 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x al vacío/Ar), se precintó en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-60 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 12** (230 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 395,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

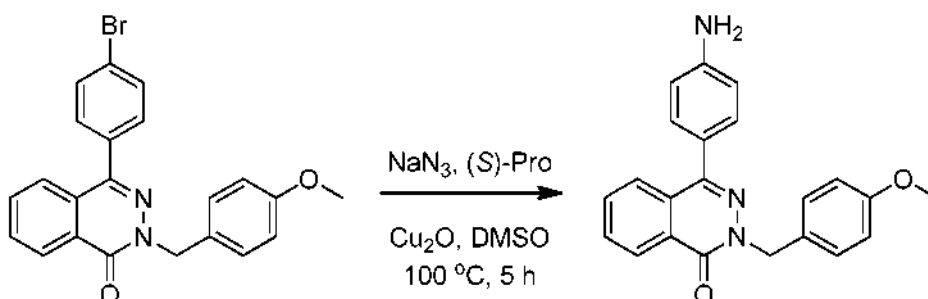
5 **Intermedio 13:** 4-(4-Bromofenil)-2-(4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona



10 4-(4-Bromofenil)ftalazin-1(2H)-ona (1,50 g, 4,98 mmol), K_2CO_3 (1,38 g, 9,96 mmol) y DMF seca (25 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo. A la mezcla anterior, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,35 ml, 9,96 mmol) gota a gota con agitación a ta durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (150 ml) y EtOAc (250 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3x100 ml) y salmuera (1x50 ml), y se secó (Na_2SO_4). EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/Hex). El material se recrystalizó en hexanos/EtOAc

15 (7:3; ~100 ml), se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el **Intermedio 13** (1,39 g, rendimiento del 66,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 421,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,56 - 8,49 (m, 1H), 7,75 (quind, $J=7,4$, 1,3 Hz, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,47 (t, $J=7,9$ Hz, 4H), 6,85 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

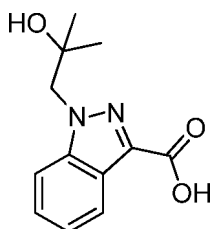
20 **Intermedio 14:** 4-(4-Aminofenil)-2-(4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona



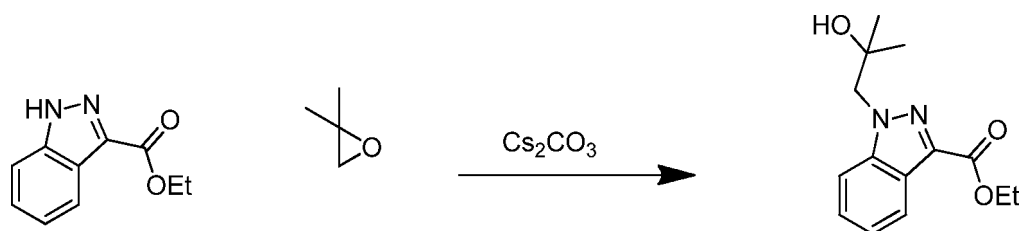
25 El **Intermedio 13** (0,500 g, 1,187 mmol), L-prolina (0,178 g, 1,543 mmol) y óxido cuproso (0,170 g, 1,19 mmol) se colocaron en un vial de presión 20 ml y se añadió DMSO (8 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con agitación (3x vacío/Ar) y se añadió azida sódica (0,154 g, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo (2x vacío/Ar) y se agitó en Ar a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactiva con NH_4Cl sat., se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 at. (2x), agua, salmuera, se secó (Na_2SO_3) y se concentró. El producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (0-80 % EtOAc/Hex) para proporcionar el

30 **Intermedio 14** (0,386 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 421,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,54 - 8,46 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 6,85 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)

35 **Intermedio 15:** Ácido 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxílico

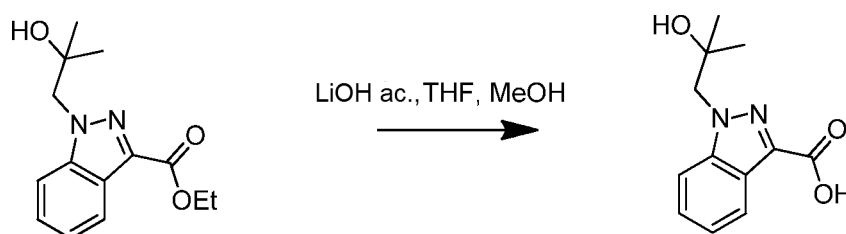


Intermedio 15A: 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



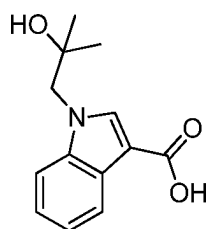
5 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,39 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,088 ml, 0,99 mmol), se añadió acetonitrilo (1,5 ml). A esta mezcla se añadió Cs_2CO_3 (193 mg, 0,591 mmol). El vial se precintó y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el **Intermedio 15A** (45 mg, rendimiento del 43,5 %) en forma de un aceite incoloro. EM(IEP) m/z : 263,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,24 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (ddd, $J = 8,0, 6,9, 0,9$ Hz, 1H), 4,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,73 (s, 1H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (s, 6H).

15 **Intermedio 15:**



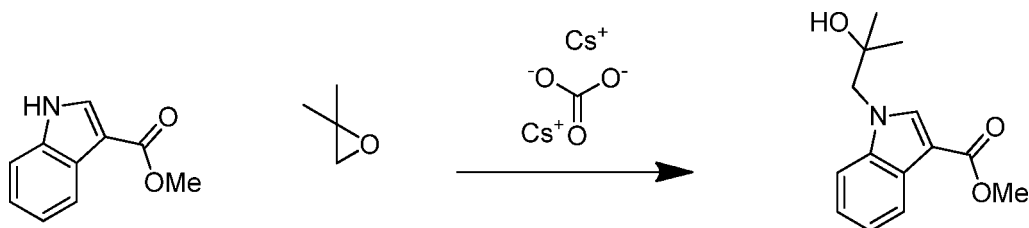
20 A una solución del **Intermedio 15A** (45 mg, 0,17 mmol) en THF (1 ml), se añadió solución acuosa de LiOH 1M (0,20 ml, 0,20 mmol), seguido de MeOH (0,3 ml). La mezcla homogénea se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió más solución acuosa de LiOH 1M (0,1 ml, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar los disolventes volátiles. La solución se diluyó con H_2O , a continuación se acidificó con HCl 1 N (~0,3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el **Intermedio 15** (40 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(IEP) m/z : 235,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

25 **Intermedio 16:** Ácido 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-indolo-3-carboxílico



30

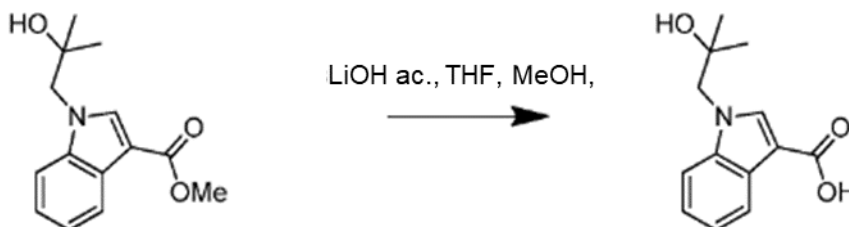
Intermedio 16A: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo



35 A un vial que contenía 1H-indolo-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,14 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,254 ml, 2,85 mmol), se añadió acetonitrilo (3 ml). A esta mezcla se añadió Cs_2CO_3 (558 mg, 1,71 mmol). El vial se precintó y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto

en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0 a 100 % acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el **Intermedio 16A** (274 mg, 1,108 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 248,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,26 - 8,11 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,29 (s, 6H).

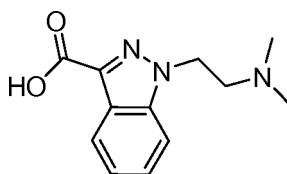
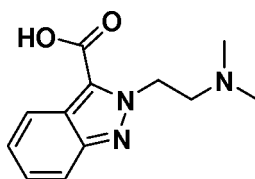
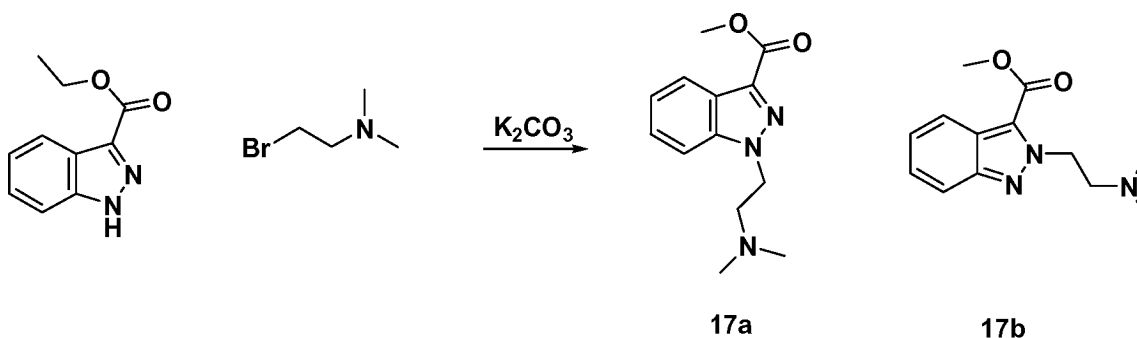
5

Intermedio 16:

10 A una solución del **Intermedio 16A** (272 mg, 1,10 mmol) en THF (5 ml), se añadió solución acuosa de LiOH 1M (1,2 ml, 1,2 mmol), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla homogénea se agitó a ta durante 1,5 h. se añadió más solución acuosa de LiOH 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h, a continuación a 60 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente para retirar el disolvente orgánico. La mezcla parcialmente insoluble se diluyó con H₂O y se lavó con Et₂O. La fase orgánica se extrajo con H₂O (2x). La fase acuosa combinada se acidificó a pH 3 con HCl 1 N, a continuación se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el **Intermedio 16** (255 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM(IEP) m/z : 234,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,27 - 8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

15

20

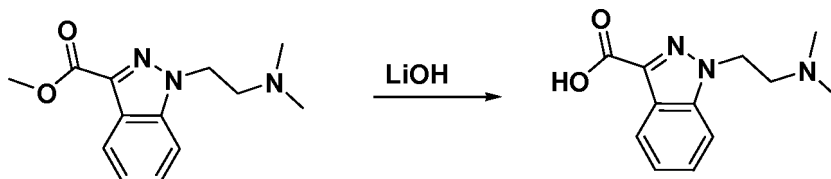
Intermedio 17: Ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-carboxílico25 **Intermedio 18:** Ácido 2-(2-(dimetilamino)etil)-2H-indazol-3-carboxílico30 **Intermedio 17A:** 1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo**Intermedio 17B:** 2-(2-(Dimetilamino)etil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

35 En un tubo cerrado herméticamente, 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,263 mmol) se mezcló con 2-bromo-N,N-dimetiletanamina (120 mg, 0,789 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1,314 mmol) en DMF (5 ml), se agitó a 80 °C durante

la noche. se concentró y se purificó mediante HPLC prep. Se recogieron dos fracciones, la 1ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 17A** (29 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 248,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 4,96 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,81 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,88 (s, 6H).

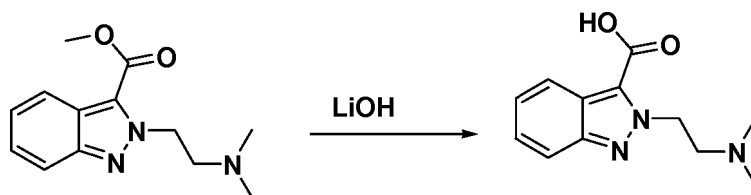
La 2ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 17B** (19 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEP) m/z : 248,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 5,35 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,80 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,00 (s, 6H).

Intermedio 17:



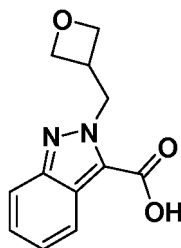
El **Intermedio 17A** (28 mg, 0,113 mmol), se disolvió en THF (2 ml), se añadió hidróxido de litio 1 M (0,283 ml, 0,283 mmol), se agitó a ta durante la noche. Se concentró y se acidificó con TFA, se disolvió en ACN, se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 17** (23 mg, rendimiento del 87 %). EM (IEP) m/z : 234,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,20 (dt, $J=8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,57 (ddd, $J=8,5, 7,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J=8,1, 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,04 (s, 6H).

Intermedio 18:

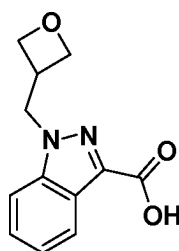


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 17b** (19 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 18** (16 mg, 89 %). EM(IEP) m/z : 234,1; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,10 (dt, $J=8,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J=8,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J=8,6, 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 5,38 - 5,32 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,02 (s, 6H).

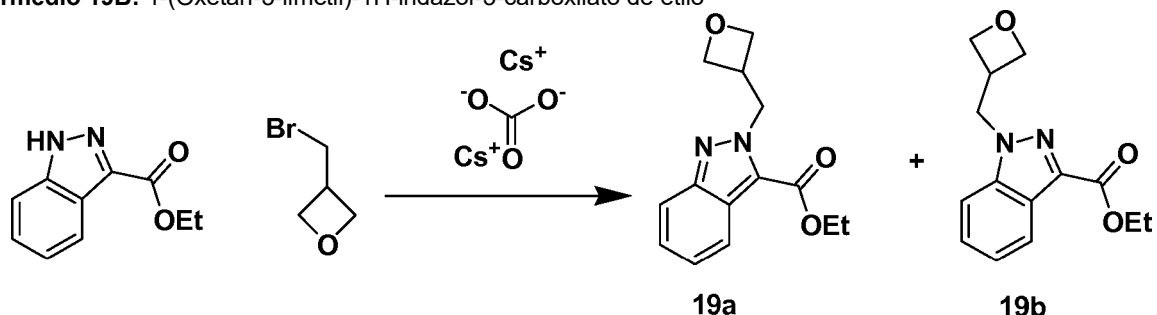
Intermedio 19: Ácido 2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 20: Ácido 1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxílico

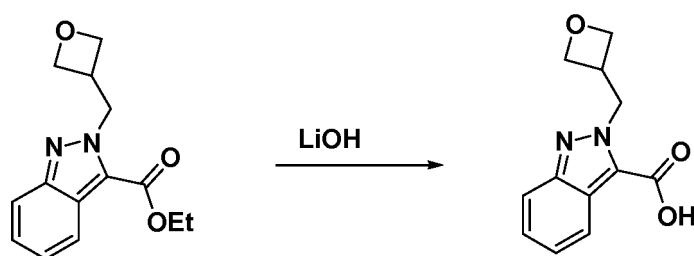


Intermedio 19A: 2-(Oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

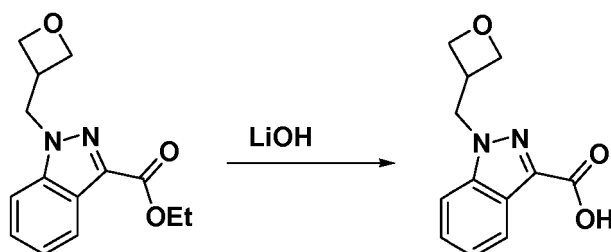
Intermedio 19B: 1-(Oxetan-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

5 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,263 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadieron 3-(bromometil)oxetano (59,5 mg, 0,394 mmol) y Cs₂CO₃ (128 mg, 0,394 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Se añadió DCM, se filtró, se concentró y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-60 %); se recogió el 1^{er} pico a 20 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 19A** (27 mg, rendimiento del 40 %). EM(IEP) *m/z*: 261,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,03 (dt, *J*=8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J*= 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,24 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,81 (dd, *J*= 7,9, 6,4 Hz, 2H), 4,67 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 4,50 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 1H), 1,51 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

15 Se recogió el 2^o pico a 35 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 19B**. (30 mg, rendimiento del 44 %). EM(IEP) 261,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,23 (dt, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (ddd, *J*= 8,1, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 4H), 4,59 - 4,55 (m, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 2H), 3,70 (tt, *J*=7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,48 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

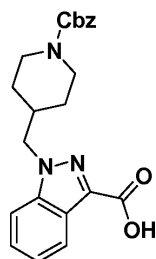
Intermedio 19:

20 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 19a** (27 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 19** (24 mg, 99 %). EM(IEP) 233,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,39 (dt, *J*= 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,65 (ddd, *J*= 8,5, 5,4, 2,3 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J*= 14,1, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (dd, *J*= 13,9, 5,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J*= 11,6, 8,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J*= 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*= 5,3 Hz, 2H), 3,69 (tt, *J*= 8,3, 5,3 Hz, 1H).

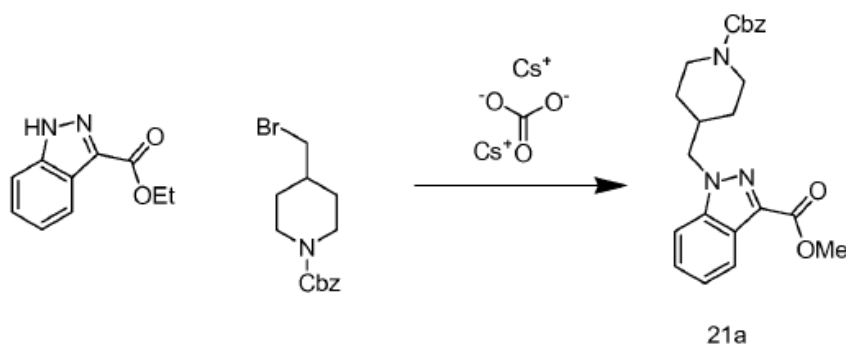
Intermedio 20:

30 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 19b** (30 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 20** (22 mg, 82 %). EM(IEP) 233,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,15 (dt, *J*=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J*= 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J*= 8,5, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J*= 8,1, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 2H), 4,61 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,76 - 3,60 (m, 1H).

Intermedio 21: Ácido 1-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 21A: 1-((1-((Benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

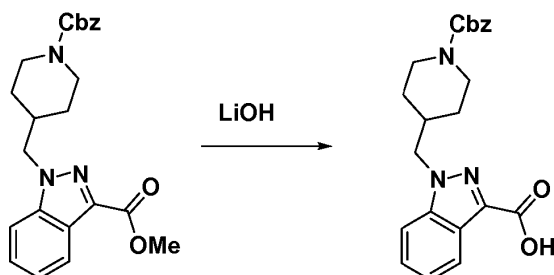


5

A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,526 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadieron 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (246 mg, 0,789 mmol) y Cs_2CO_3 (257 mg, 0,789 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. se concentró y se purificó mediante HPLC prep. Se recogieron dos fracciones, la 1ª fracción se concentró para proporcionar el **intermedio 21a** (80 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 408,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,62 (s a, 1H), 8,24 (dt, $J=8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 6H), 5,17 - 5,10 (m, 2H), 4,36 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,86 - 2,66 (m, 2H), 2,30 (ddt, $J=15,4, 7,8, 3,8$ Hz, 1H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,30 (cd, $J=12,4, 4,1$ Hz, 2H).

15

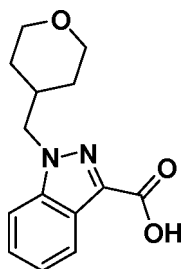
Intermedio 21:

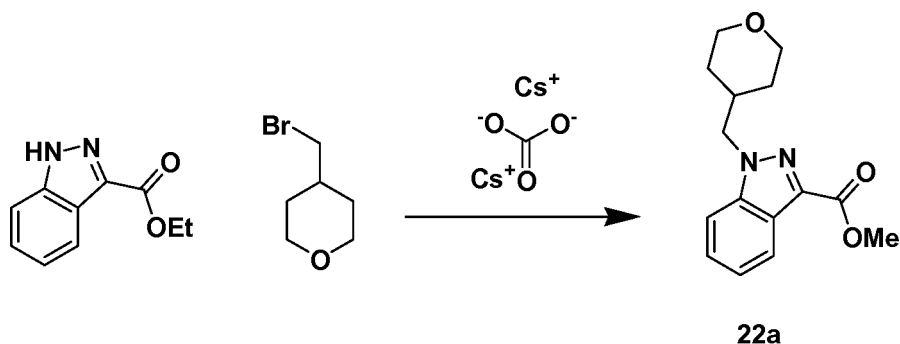


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 21A** (80 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 21** (46 mg, 60 %). EM(IEP) 394,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (dt, $J=8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J=8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 6H), 4,87 (s a, 2H), 4,38 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,25 (ddt, $J=15,2, 7,7, 3,9$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J=11,4$ Hz, 2H), 1,25 (cd, $J=12,4, 4,4$ Hz, 2H).

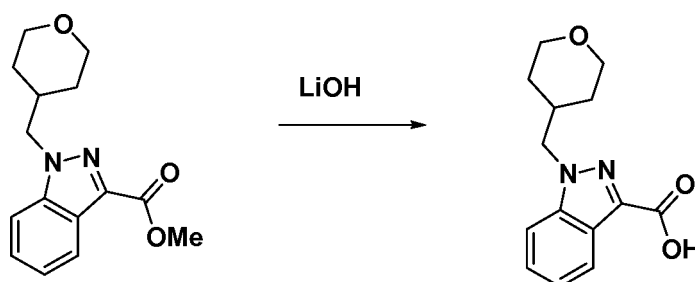
25

Intermedio 22: Ácido 1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico

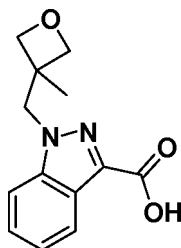
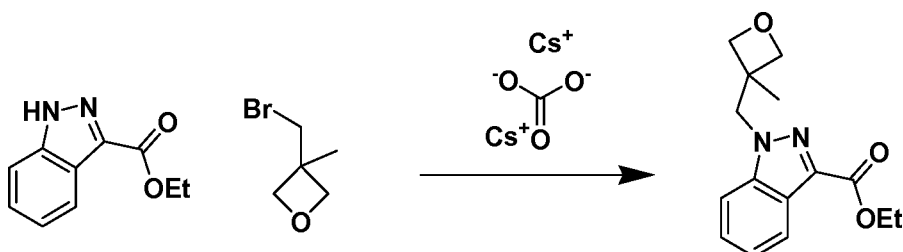


Intermedio 22A: 1-((Tetrahydro-2H-pirán-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

5 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,789 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (212 mg, 1,18 mmol) y Cs₂CO₃ (385 mg, 1,18 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC prep. Se recogieron dos fracciones, la 1ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 22A** (76 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 275,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (dt, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (ddd, *J*= 8,1, 4,6, 3,2 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 5H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 4H).

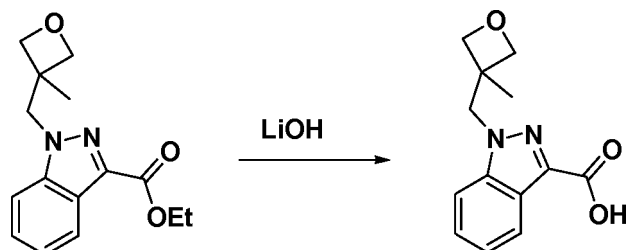
Intermedio 22:

15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 22A** (78 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 22** (66 mg, 89 %). EM(IEP) 261,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,21 - 8,11 (m, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,46 (td, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J*= 8,1, 7,1, 0,7 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 3,88 (dt, *J*= 11,3, 3,2 Hz, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,29 (dt, *J*= 15,1, 7,6 Hz, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 4H).

Intermedio 23: Ácido 1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico**Intermedio 23A:** 1-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

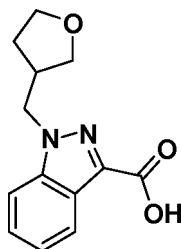
De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **Intermedio 19B**, la alquilación de 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg) con 3-(bromometil)-3-metiloxetano proporcionó el **Intermedio 23A** (183 mg, 63 %). EM(IEP) 275,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 4,80 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 1,48 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H).

Intermedio 23:

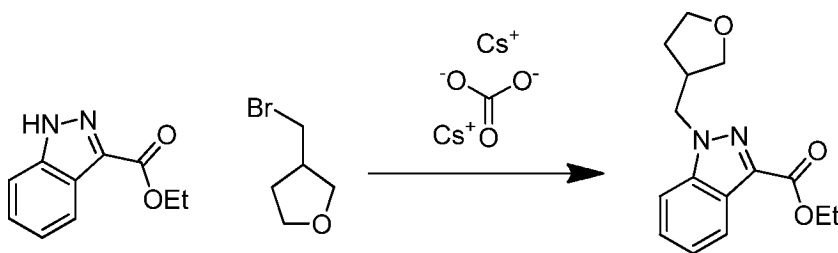


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 23A** (183 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 23** (145 mg, 88 %). EM(IEP) 247,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,16 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J= 8,4, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,1, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 4,83 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,38 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H).

Intermedio 24: Ácido 1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico

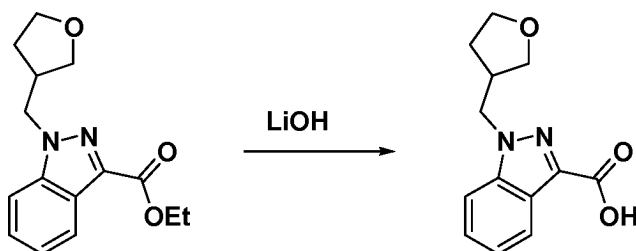


Intermedio 24A: 1-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



De acuerdo con el procedimiento para la preparación de **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg) 3-(bromometil)tetrahidrofurano proporcionó el **Intermedio 24A** (140 mg, 49 %). EM(IEP) 275,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (dt, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 4,53 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 4,45 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 3,97 (td, J=8,4, 5,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,01 (dtd, J=12,9, 7,9, 5,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,49 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

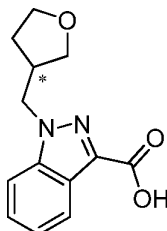
Intermedio 24:



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 24A** (140 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 24** (120 mg, 95 %). EM(IEP) 247,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz,

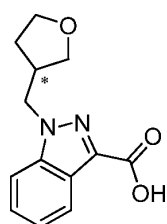
metanol- d_4) δ 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J= 8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 4,40 (d, $J= 7,5$ Hz, 2H), 3,86 (td, $J=8,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,56 (dd, $J= 8,9, 5,4$ Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H).

5 **Intermedio 25:** Ácido 1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico (enantiómero 1)



10

Intermedio 26: Ácido 1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico (enantiómero 2)



Los enantiómeros del **Intermedio 24** (64 mg) se separaron mediante las siguientes condiciones:

15 Columna: CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ
 Fase móvil: 15 % de MeOH / 85 % de CO_2
 Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 Bar (15 MPa), 35 °C
 Longitud de onda del detector: 220 nm
 Detalles de la inyección: 10 μ l de ~1 mg/ml en MeOH

20

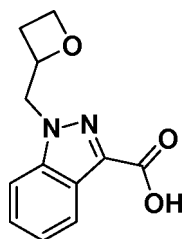
1^{er} isómero: **Intermedio 25** (24 mg, 38 %). EM(IEP) 247,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J= 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J= 7,4$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J= 7,7$ Hz, 2H), 3,93 (td, $J=8,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,62 (dd, $J= 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 1H).

25

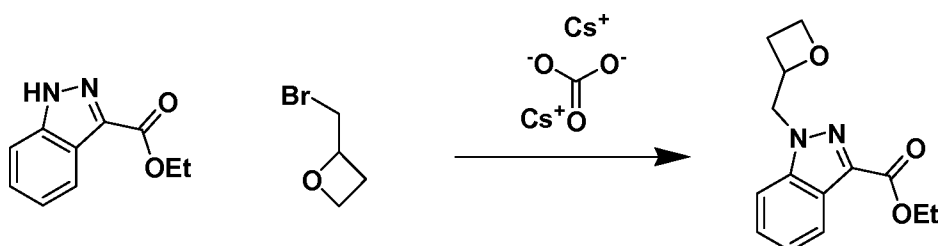
2^o isómero: **Intermedio 26** (25 mg, 39 %). EM(IEP) 247,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J= 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J= 7,4$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J= 7,7$ Hz, 2H), 3,93 (td, $J=8,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,62 (dd, $J= 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 1H).

30

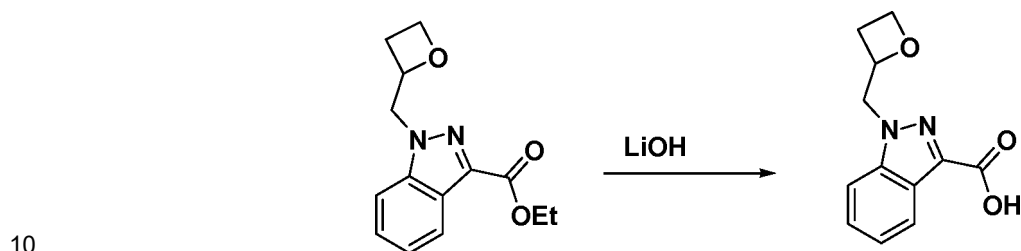
Intermedio 27: Ácido 1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxílico



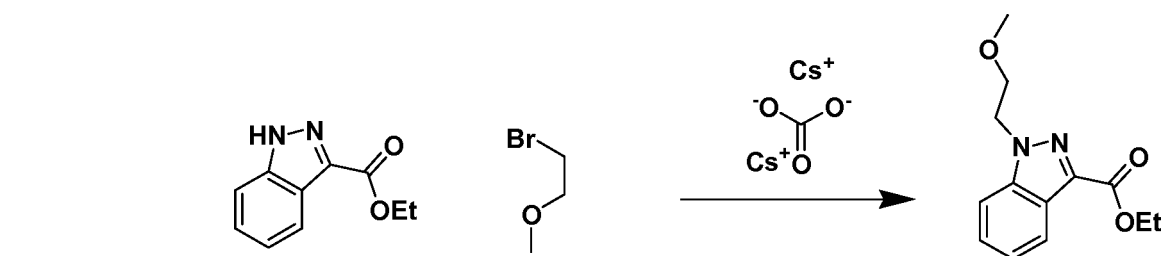
35 **Intermedio 27A:** 1-(Oxetan-2-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



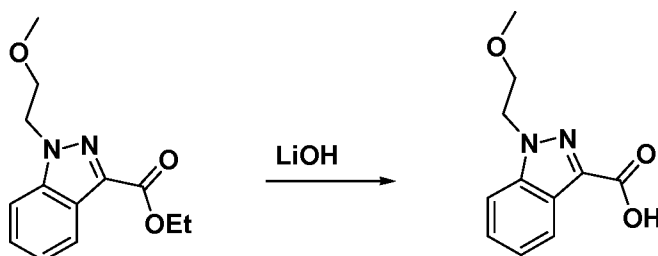
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (160 mg) con 2-(bromometil)oxetano proporcionó el **Intermedio 27A** (100 mg, 46 %). EM(IEP) 247,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (dt, J=8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dt, J= 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 1H), 4,82 - 4,66 (m, 2H), 4,64 - 4,48 (m, 3H), 4,23 (dt, J= 9,1, 6,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,64 - 2,46 (m, 1H), 1,48 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 27:

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 27A** (100 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 27** (90 mg, 99 %). EM(IEP) 233,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,44 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 5,25 (dtd, J=7,7, 6,4, 3,7 Hz, 1H), 4,81 - 4,64 (m, 2H), 4,55 (ddd, J= 8,6, 7,3, 5,7 Hz, 1H), 4,28 (dt, J= 9,1, 6,0 Hz, 1H), 2,74 (dtd, J=11,4, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H).

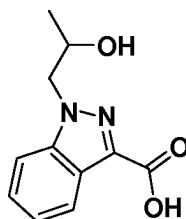
Intermedio 28: ácido 1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-3-carboxílico**Intermedio 28A:** 1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) con 1-bromo-2-metoxietano proporcionó el **Intermedio 28A** (104 mg, 53 %). EM(IEP) 249,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 (dt, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J= 8,0, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 4,52 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,48 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 28:

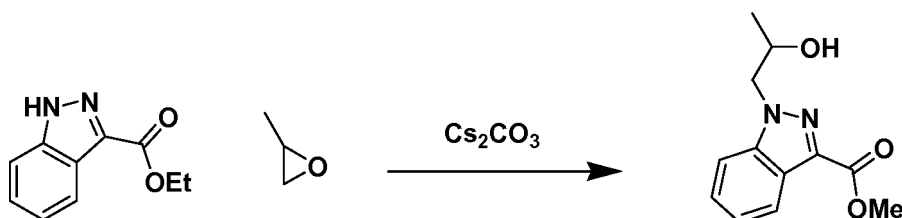
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 28A** (104 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 28** (90 mg, 98 %). EM(IEP) 221,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (dt, J=8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (dt, J= 8,6, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J= 8,5, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,1, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 3,85 (t, J= 5,3 Hz, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 3H).

Intermedio 29: ácido 1-(2-Hidroxipropil)-1H-indazol-3-carboxílico



10

Intermedio 29A: 1-(2-Hidroxipropil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

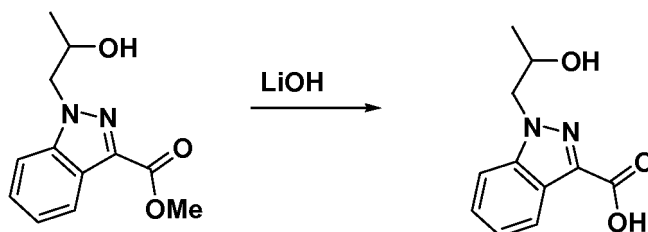


15 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,052 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 2-metilo-xirano (122 mg, 2,103 mmol) y Cs₂CO₃ (411 mg, 1,262 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La CL/EM mostró que la reacción había finalizado. Se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con LiCl al 10 %, salmuera, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 29A** (35 mg, 14 %). EM(IEP) 235,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (dt, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,0, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 3H), 4,03 - 3,94 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,85 (d, J= 0,4 Hz, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 3H).

20

Intermedio 29:

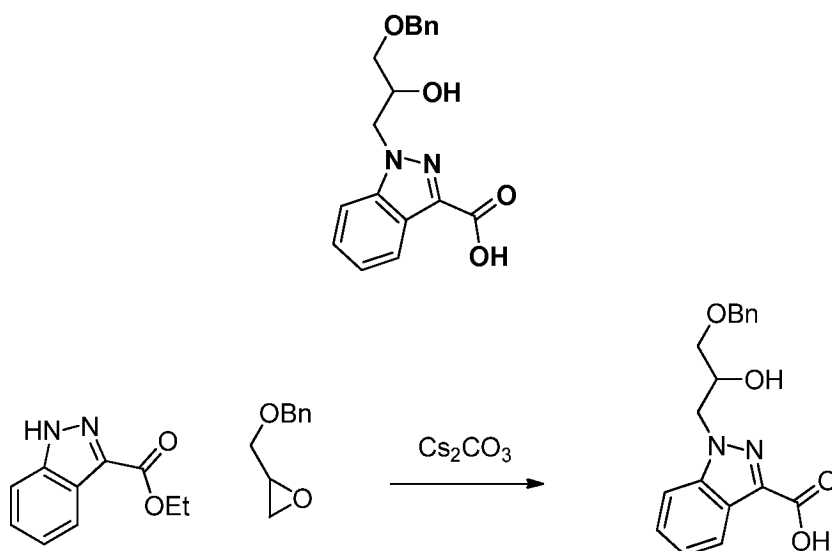
25



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 29A** (35 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 29** (25mg, 81 %). EM(IEP) 221,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (dt, J= 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,46 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,1, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 4,29 (td, J=6,4, 5,4 Hz, 1H), 1,28-1,18 (m, 3H).

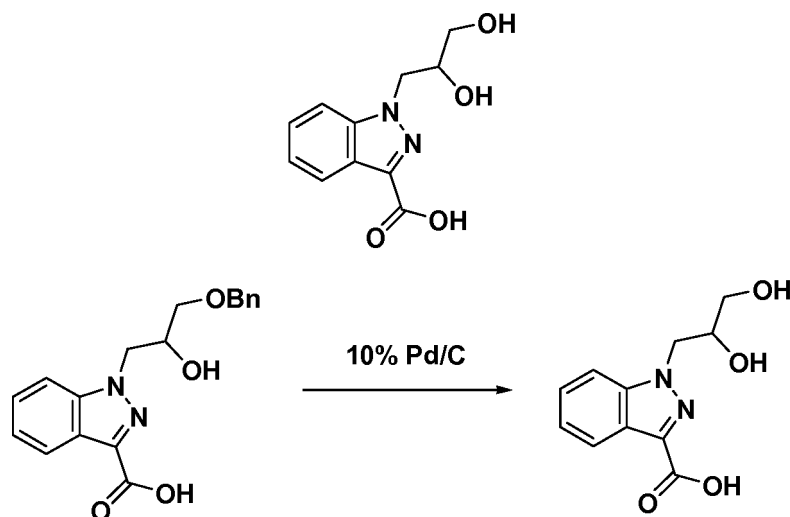
30

Intermedio 30: Ácido 1-(3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)-1H-indazol-3-carboxílico



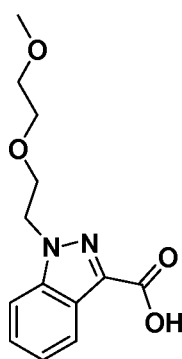
5 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,052 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 2-
 ((benciloxi)metil)oxirano (345 mg, 2,103 mmol) y Cs₂CO₃ (514 mg, 1,577 mmol). El vial se cerró herméticamente y la
 mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La CL/EM mostró que la reacción había finalizado. Se inactivó con agua,
 se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con LiCl al 10 %, salmuera, se concentró y el residuo se purificó
 mediante HPLC prep. La 1ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 30** (120 mg, rendimiento del
 35 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 327,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (d,
 10 J=8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 6H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,51 - 4,48 (m,
 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 4H).

Intermedio 31: Ácido 1-(2,3-Dihidroxipropil)-1H-indazol-3-carboxílico

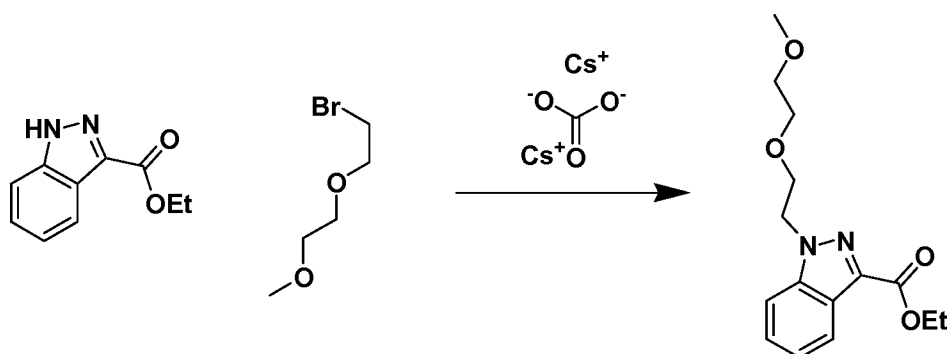


15 El **Intermedio 30** (90 mg, 0,276 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml), se desgasificó y se añadió Pd al 10 %/C (20 mg).
 se agitó en un globo de H₂ durante 3 h, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el **Intermedio 31** en forma
 de un aceite incoloro (58 mg, 89 %). EM(IEP) 237,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,17 - 8,10 (m, 1H),
 7,70 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J= 8,4, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J= 8,0, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J= 14,3, 4,4
 20 Hz, 1H), 4,51 (dd, J= 14,3, 7,3 Hz, 1H), 4,16 (dc, J=7,3, 5,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 2H).

Intermedio 32: Ácido 1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 32A: 1-(2-(2-Metoxietoxi)etil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

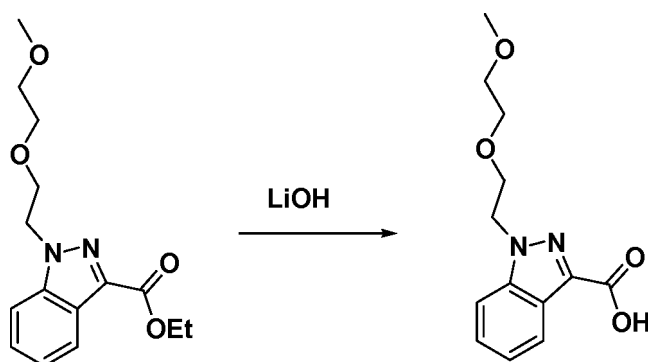


5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) con 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano proporcionó el **Intermedio 32A** (105 mg, 46 %). EM(IEP) 293,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 (dt, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,42 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,1, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 4,67 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 4,53 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 3,97 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,48 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10

Intermedio 32:

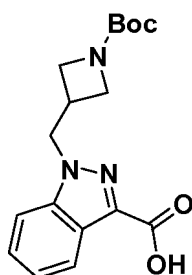


15

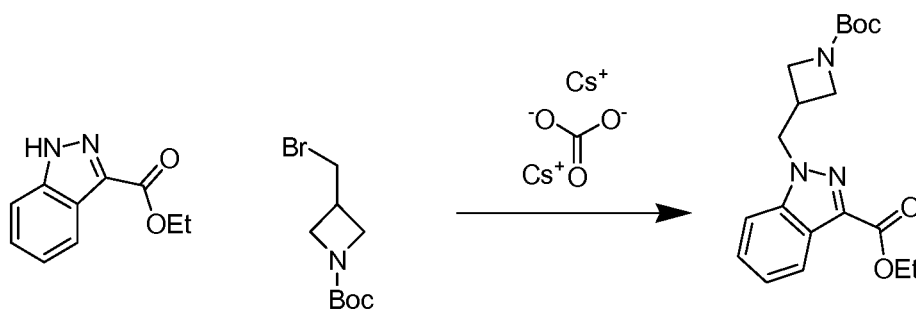
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 32A** (105 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 32** (93 mg, 98 %). EM(IEP) 265,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,12 (dt, J=8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,42 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J= 8,1, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,93 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,17 (s, 3H).

20

Intermedio 33: Ácido 1-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metil)-1 H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 33A: 1-((1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidín-3-íl)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

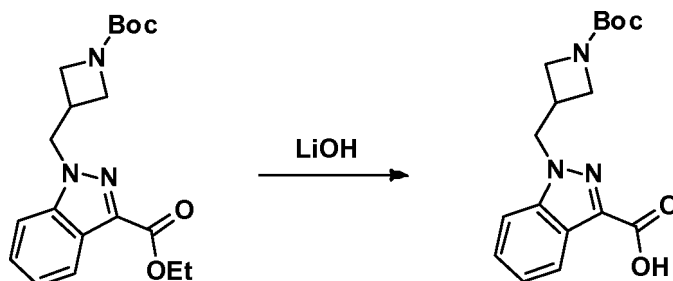


5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) con 3-(bromometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo proporcionó el **Intermedio 33A** (180 mg, 48 %). EM(IEP) 360,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,22 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (ddd, *J*= 8,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,67 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 4,02 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J*= 8,9, 5,2 Hz, 2H), 3,24 (ddd, *J*= 7,9, 5,1, 2,6 Hz, 1H), 1,48 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).

10

Intermedio 33:

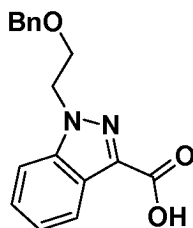


15

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 33A** (180 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 33** (155 mg, 93 %). EM(IEP) 332,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,16 (dt, *J*= 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J*= 8,5, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J*= 8,0, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

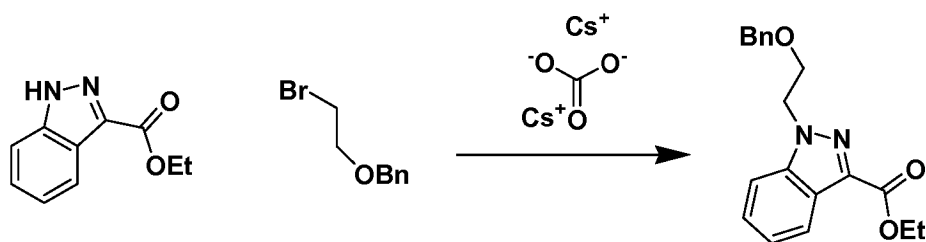
20

Intermedio 34: Ácido 1-(2-(benciloxi)etil)-1H-indazol-3-carboxílico



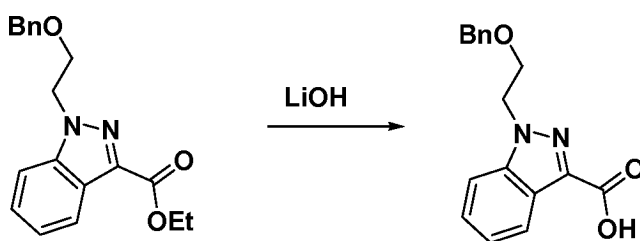
25

Intermedio 34A: 1-(2-(benciloxi)etil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



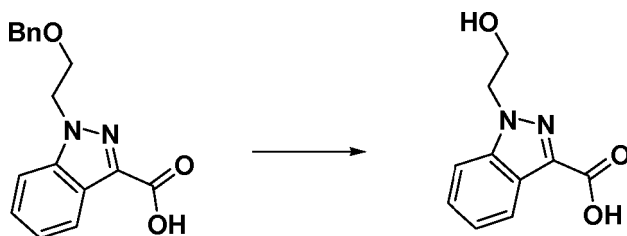
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (120 mg) con ((2-bromoetoxi)metil)benzeno proporcionó el **Intermedio 34A** (120 mg, 59 %). EM(IEP) 325,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,66 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 4,52 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 1,47 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 34:



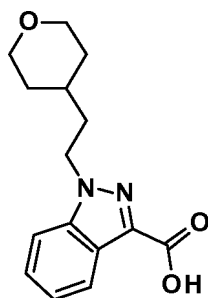
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 34A** (120 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 34** (100 mg, 91 %). EM(IEP) 297,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (dt, J= 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J= 8,5, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 4,65 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,91 (t, J= 5,1 Hz, 2H).

Intermedio 35: ácido 1-(2-Hidroxietil)-1H-indazol-3-carboxílico

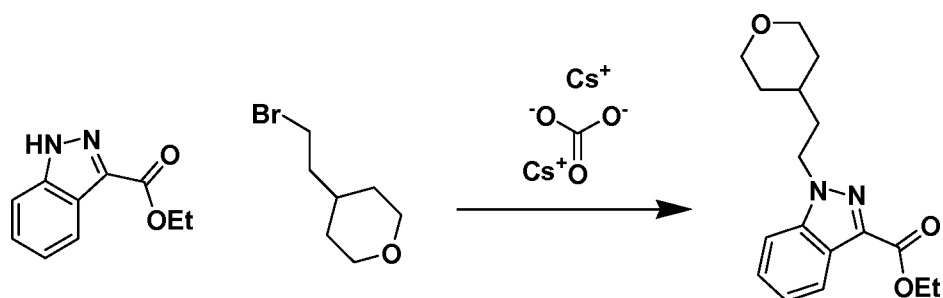


El **Intermedio 34** (84 mg, 0,283 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml), se desgasificó y se añadió Pd al 10 %/C (15 mg), se agitó en un globo de H₂ durante 2 h. Se filtró y se concentró para proporcionar el **Intermedio 35** (55 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 207,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (dt, J= 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,45 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J= 8,1, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H).

Intermedio 36: Ácido 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indazol-3-carboxílico

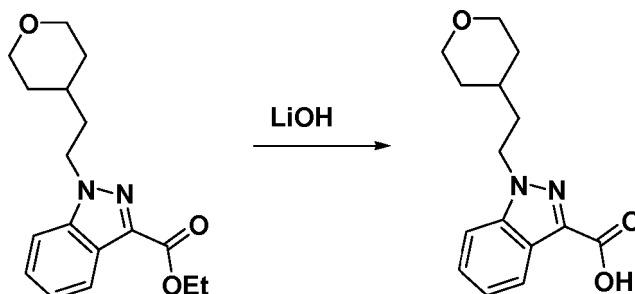


Intermedio 36A: 1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



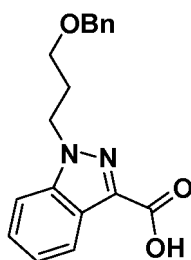
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (120 mg) con 4-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-pirano proporcionó el **Intermedio 36A** (90 mg, 47 %). EM(IEP) 303,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (dt, J= 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (ddd, J= 8,0, 5,9, 1,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 4H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,34 (td, J=11,8, 2,1 Hz, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,65 (dd, J= 12,9, 1,9 Hz, 2H), 1,54 (dd, J= 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,48 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,41 - 1,29 (m, 2H).

Intermedio 36:

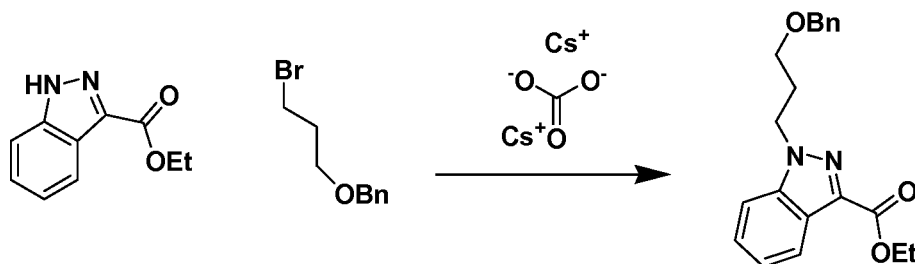


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 36A** (90 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 36** (80 mg, 98 %). EM(IEP) 275,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,62 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J= 8,4, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J= 8,1, 7,1, 0,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 3,96 - 3,81 (m, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 2H), 1,86 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 2H).

Intermedio 37: Ácido 1-(3-(benciloxi)propil)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 37A: 1-(3-(Benciloxi)propil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

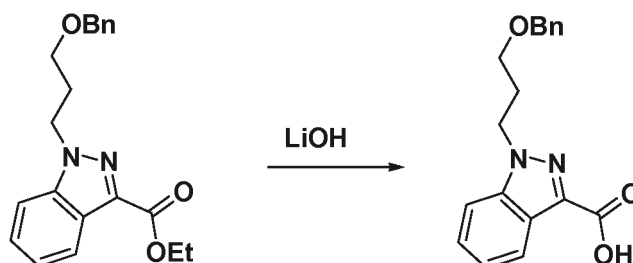


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (120 mg) con ((3-bromopropoxi)metil)benceno proporcionó el **Intermedio 37A** (105 mg, 49 %). EM(IEP) 339,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (dt, J= 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m,

1H), 7,37 - 7,25 (m, 6H), 4,66 - 4,60 (m, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 37:

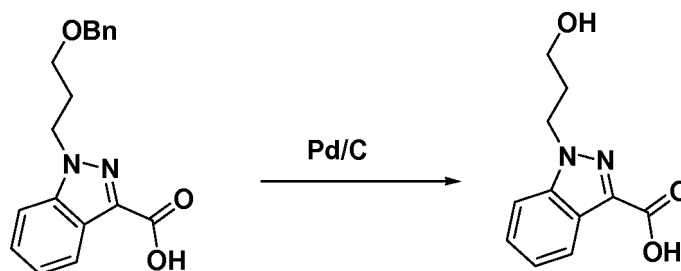
5



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 37A** (105 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 37** (88 mg, 91 %). EM(IEP) 339,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 7H), 4,54 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 2H).

10

Intermedio 38: Ácido 1-(3-hidroxipropil)-1H-indazol-3-carboxílico

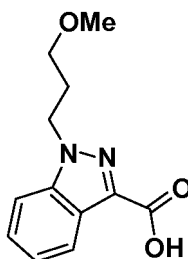


15

El **Intermedio 37** (80 mg, 0,258 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml), se desgasificó y se añadió Pd al 10 %/C (20 mg). Se agitó en globo de H₂ durante 3 h, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el **Intermedio 38** en forma de un aceite incoloro (50 mg, 75 %). EM(IEP) 221,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 0,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,14 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

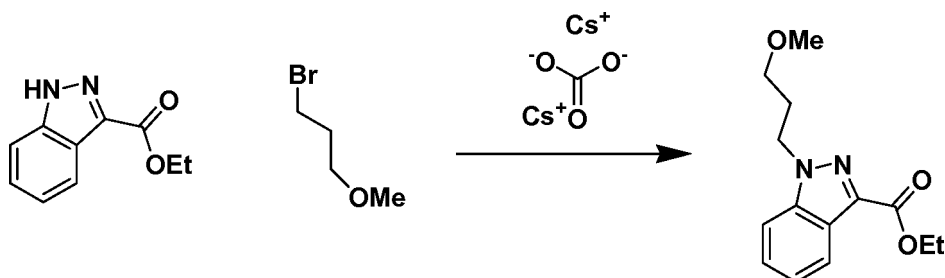
20

Intermedio 39: Ácido 1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-3-carboxílico



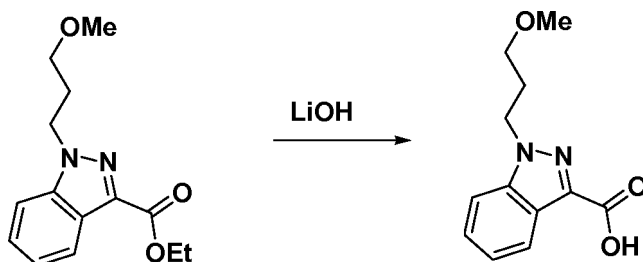
25

Intermedio 39A: 1-(3-Metoxipropil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



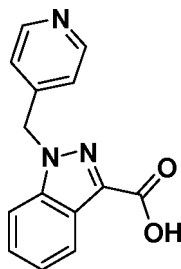
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (80 mg) con 1-bromo-3-metoxipropano proporcionó el **Intermedio 39A** (50 mg, 45 %). EM(IEP) 263,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 4,66 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 4,52 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 1,47 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 39:

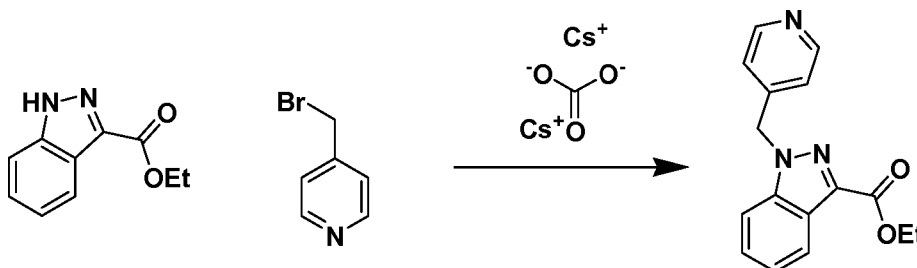


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 39A** (50 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 39** (44 mg, 99 %). EM(IEP) 235,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (dt, J= 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,29 (ddd, J= 8,1, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 3,28 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,16 (t, J= 6,1 Hz, 2H).

Intermedio 40: Ácido 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxílico

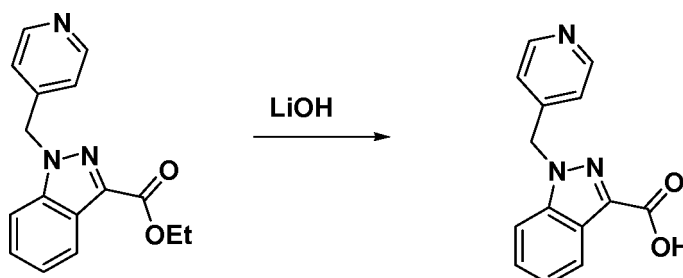


Intermedio 40A: 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



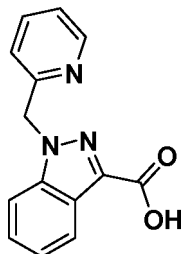
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (70 mg) con 4-(bromometil)piridina proporcionó el **intermedio 40A** (50 mg, 48 %). EM(IEP) 282,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 - 8,42 (m, 2H), 8,26 (dt, J= 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,31 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,54 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 1,48 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 40:



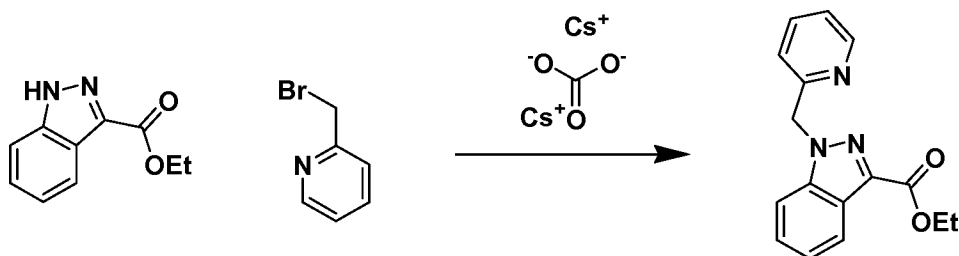
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 40A** (50 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 40** (45 mg, 95 %). EM(IEP) 254,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,56 - 8,44 (m, 2H), 8,28 - 8,13 (m, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 5,84 (s, 2H).

Intermedio 41: Ácido 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxílico



10

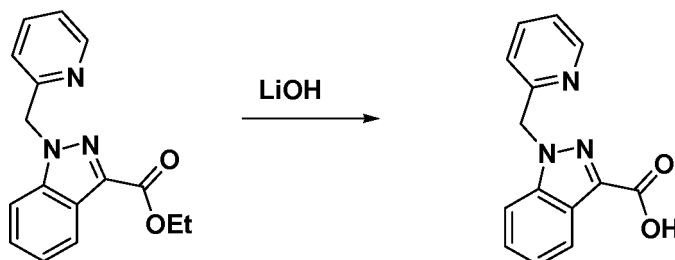
Intermedio 41A: 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (70 mg) con 2-(bromometil)piridina proporcionó el **Intermedio 41A** (88 mg, 85 %). EM(IEP) 282,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,24 (dt, J= 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dt, J= 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J= 8,4, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,92 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,54 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 1,49 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

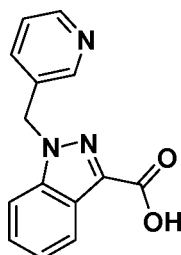
20

Intermedio 41:

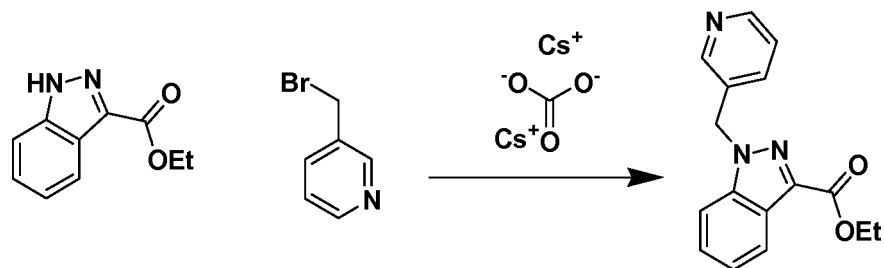


25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 41A** (88 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 41** (105 mg, 91 %). EM(IEP) 254,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,67 (dd, J=5,4, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dt, J= 8,1, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,51 (ddd, J= 8,4, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J= 8,1, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H).

30 **Intermedio 42:** Ácido 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxílico



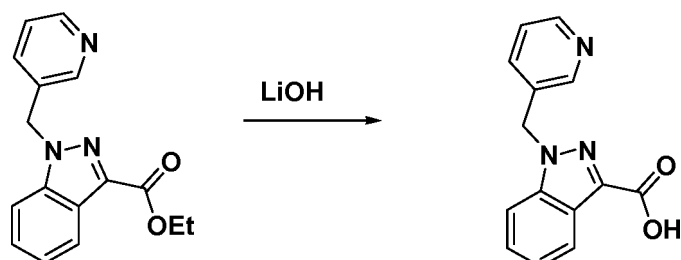
Intermedio 42A: 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



- 5 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (70 mg) con 3-(bromometil)piridina proporcionó el **Intermedio 42A** (18 mg, 18 %). EM(IEP) 282,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,54 (dd, J= 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dt, J= 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,22 (ddd, J= 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,55 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 1,50 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10

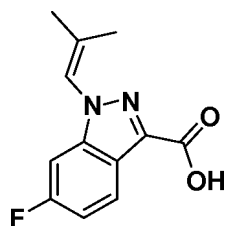
Intermedio 42:



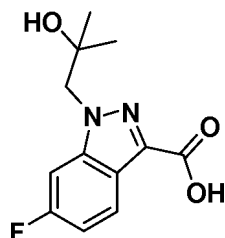
- 15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 42A** (18 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 42** (23 mg, 98 %). EM(IEP) 254,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,94 - 8,84 (m, 1H), 8,78 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,49 - 8,37 (m, 1H), 8,18 (dt, J= 8,3, 0,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,77 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J= 8,4, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J= 8,1, 7,2, 0,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

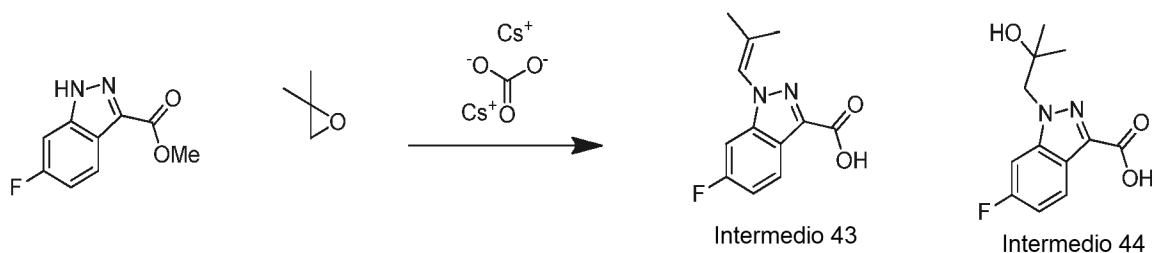
20

Intermedio 43: Ácido 6-fluoro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxílico



- 25 **Intermedio 44:** Ácido 6-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxílico



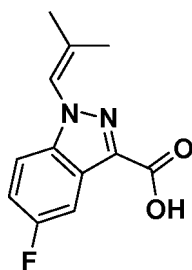


5 A un vial que contenía 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,030 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,458 ml, 5,15 mmol) y Cs_2CO_3 (403 mg, 1,236 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se inactivó con agua, se acidificó con HCl 1 N. Se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se concentró y se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con MeOH/DCM. se recogieron dos fracciones: 1ª fracción: 5 % de MeOH; 2ª fracción: 8 % de MeOH.

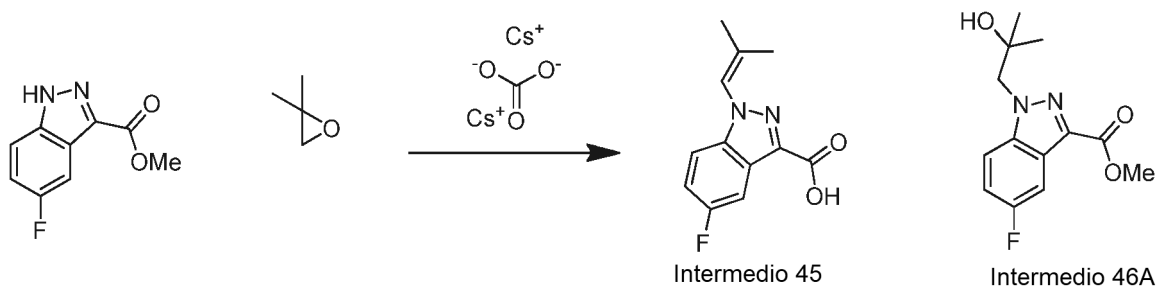
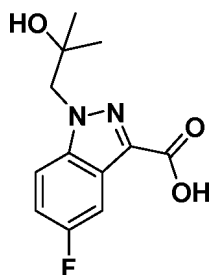
10 La 1ª fracción proporcionó el **Intermedio 43** (26 mg, 11 %). EM(IEP) 235,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s a, 1H), 8,05 (dd, J= 9,1, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (dt, J= 9,9, 1,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,21 (td, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 1,93 (d, J= 1,1 Hz, 3H), 1,79 (d, J= 1,4 Hz, 3H).

15 La 2ª fracción proporcionó el **Intermedio 44** (90 mg, 36 %). EM(IEP) 253,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,10 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (td, J=9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

Intermedio 45: Ácido 5-fluoro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxílico



20 **Intermedio 46:** Ácido 5-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-3-carboxílico



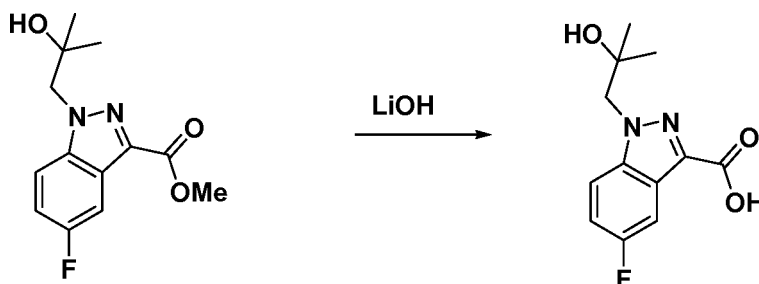
25 A un vial que contenía 5-fluoro-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,03 mmol) en ACN (3 ml), se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,458 ml, 5,15 mmol) y Cs_2CO_3 (403 mg, 1,24 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se filtró, se concentró y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-60 %); se recogió una 1ª fracción al 40 % de EtOAc. A continuación se eluyó con MeOH/DCM (0-

10 %); se recogió una 2ª fracción al 10 % de MeOH.

La 2ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 45** (20 mg, 8 %). EM(IEP) 235,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (ddd, J= 9,4, 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dt, J= 3,1, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (td, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 1,98 (d, J= 1,3 Hz, 3H), 1,76 (d, J= 1,3 Hz, 3H).

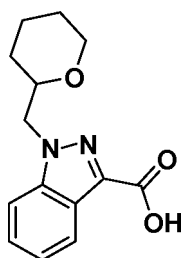
La 1ª fracción se concentró para proporcionar el **Intermedio 46A** (130 mg, 48 %). EM(IEP) 267,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,18 (td, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 3H), 1,26 (s, 6H).

Intermedio 46:



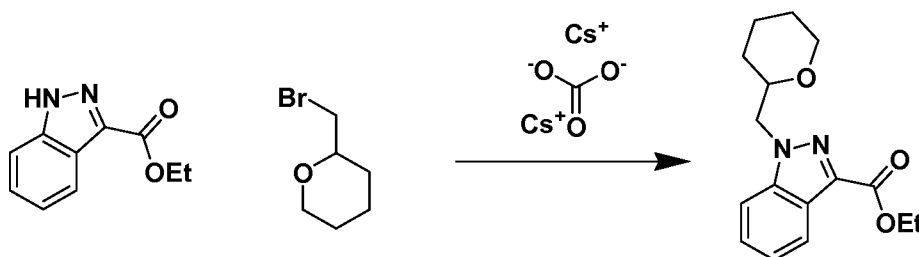
15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 46A** (130 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 46** (115 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 253,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 1,30 - 1,21 (m, 6H).

20 **Intermedio 47:** Ácido 1-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 47A: 1-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo

25

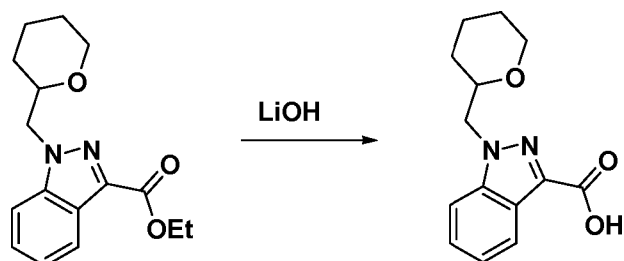


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (150 mg) con 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano proporcionó el **Intermedio 47A** (163 mg, 72 %). EM(IEP) 267,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 (dt, J= 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,43 (ddd, J= 8,4, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J= 8,0, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,45 (m, 4H), 4,00 - 3,81 (m, 2H), 3,33 (td, J=11,6, 2,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,44 (m, 6H), 1,42 - 1,28 (m, 1H).

30

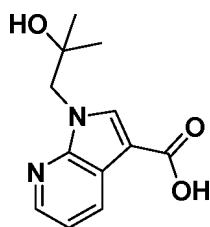
Intermedio 47:

35

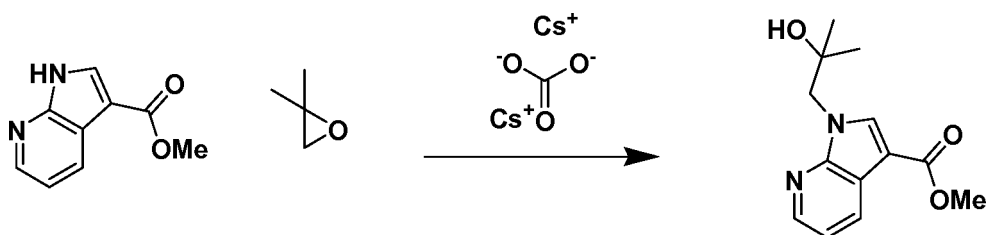


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 47A** (46 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 47** (30 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 261,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,13 (dd, J=8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 4,59 - 4,41 (m, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,65 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,42 (m, 3H), 1,41 - 1,26 (m, 1H).

Intermedio 48: Ácido 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

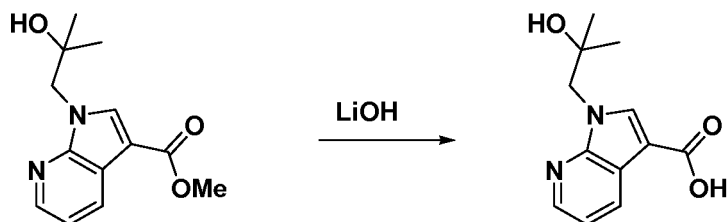


Intermedio 48A: 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo



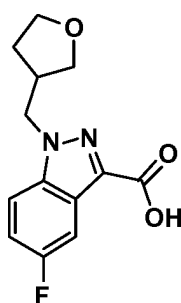
A un vial que contenía 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,681 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,303 ml, 3,41 mmol) y Cs₂CO₃ (266 mg, 0,817 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se concentró y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-60 %); se recogió una fracción a 40 % de EtOAc. Se concentró para proporcionar el **Intermedio 48A** (134 mg, 79 %). EM(IEP) 249,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,45 (dd, J= 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J= 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,24 (dd, J= 7,9, 4,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Intermedio 48:

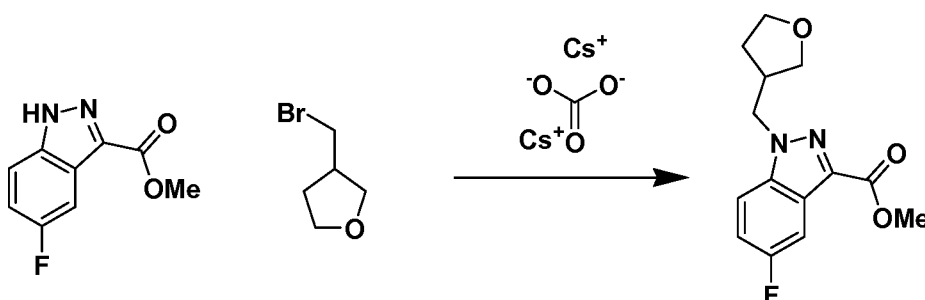


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 48A** (134 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 48** (127 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 235,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,23 (dd, J= 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

Intermedio 49: Ácido 5-fluoro-1-((tetrahydrofurano-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



Intermedio 49A: 5-Fluoro-1-((tetrahydrofurano-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

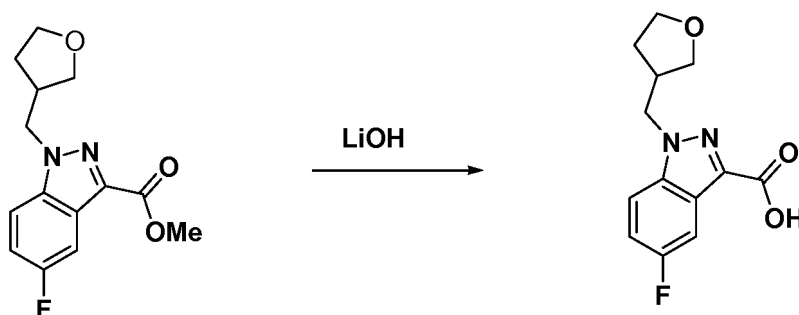


5

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (100 mg) con 3-(bromometil)tetrahydrofurano proporcionó el **Intermedio 49A** (66 mg, 46 %). EM(IEP) 279,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,22 (td, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 3H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,60 (dd, J= 9,1, 4,7 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H).

10

Intermedio 49:

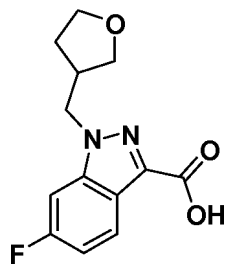


15

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 49A** (68 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 49** (63 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 265,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,26 (td, J=8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 3,92 (td, J=8,3, 5,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,60 (dd, J= 8,8, 5,2 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 1H).

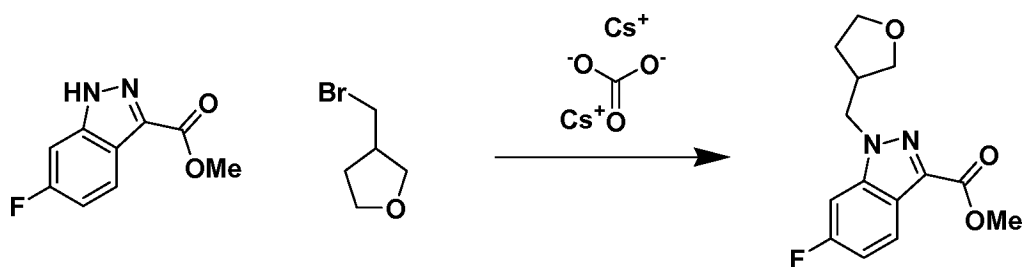
20

Intermedio 50: Ácido 6-fluoro-1-((tetrahydrofurano-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



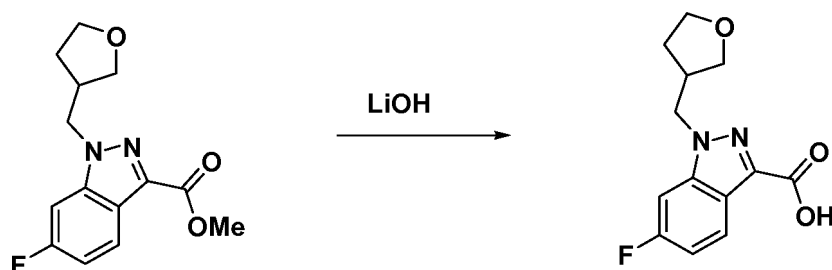
25

Intermedio 50A: 6-Fluoro-1-((tetrahydrofurano-3-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de metilo



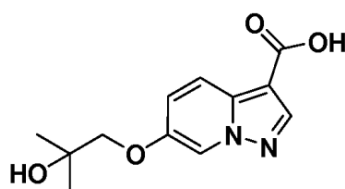
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 19B**, la alquilación del 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (100 mg) con 3-(bromometil)tetrahidrofurano proporcionó el **Intermedio 50A** (68 mg, 47 %). EM(IEP) 279,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 4,37 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (td, J=8,3, 5,4 Hz, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,61 (dd, J= 9,0, 4,8 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,02 (td, J=12,9, 8,0, 5,5 Hz, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 1H).

Intermedio 50:

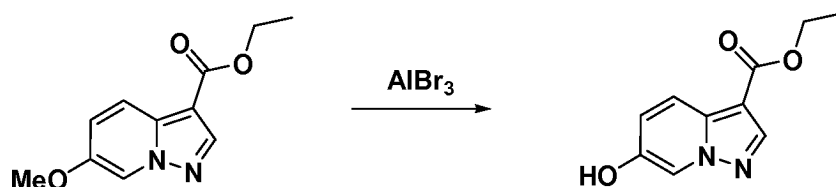


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 50A** (68 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 50** (50 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 265,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,12 (dd, J=8,7, 5,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 9,4, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (td, J=9,1, 2,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 3,93 (td, J=8,2, 5,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,61 (dd, J= 8,8, 5,5 Hz, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 1H).

Intermedio 51: ácido 6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

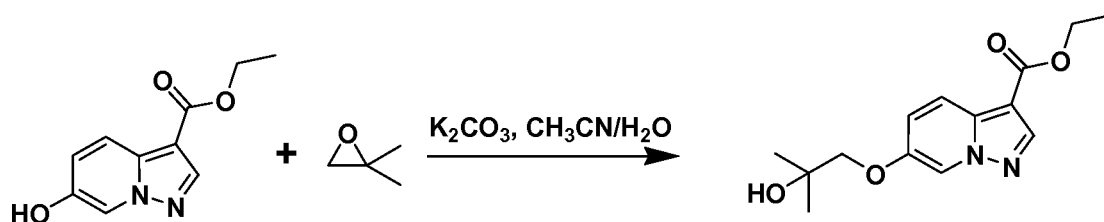


Intermedio 51A: 6-Hidroxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



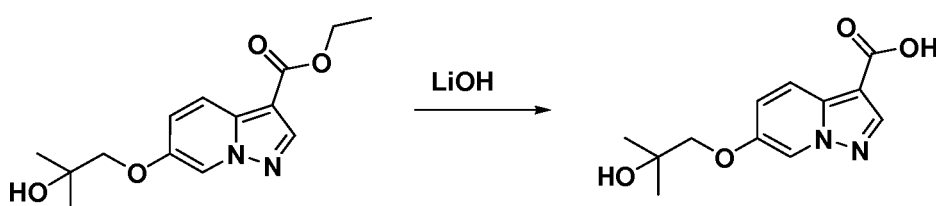
6-Metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (130 mg, 0,59 mmol) se mezcló con tribromuro de aluminio (787 mg, 2,95 mmol) en EtSH (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se enfrió a 0 °C, se añadió MeOH gota a gota, se concentró, y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-40 %); se recogió la fracción a 30 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 51A** (50 mg, 41 %). EM(IEP) 207,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (dd, J= 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 9,5, 0,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (c, J= 7,3 Hz, 2H), 1,40 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 51B: 6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



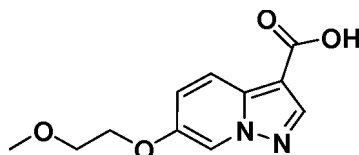
A una solución del **Intermedio 51A** (50 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió K_2CO_3 (134 mg, 0,970 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,646 ml, 7,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C mediante microondas durante 35 min. La CLEM muestra que la reacción se completó con formación del producto deseado. Se filtró y purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 51B** (51 mg, 76 %). EM(IEP) 279,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,35 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 9H)

10 Intermedio 51:

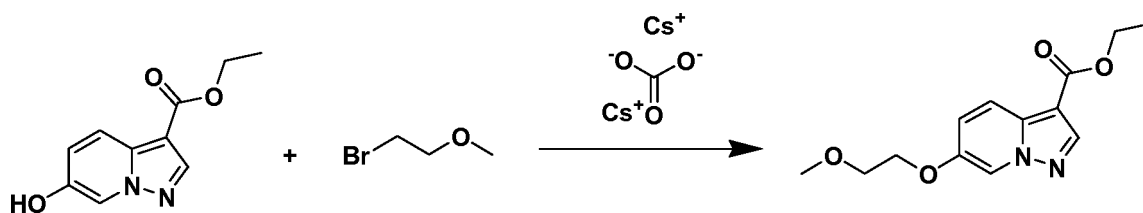


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 51B** (51 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 51** (25 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 251,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,33 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 9,6, 0,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,35 (s, 6H)

20 Intermedio 52: Ácido 6-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

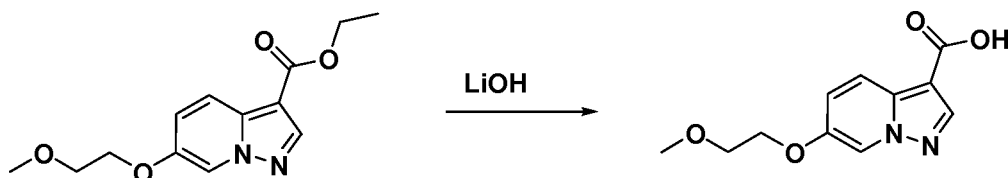


Intermedio 52A: 6-(2-Metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



A un vial que contenía el **Intermedio 51A** (30 mg, 0,145 mmol) en CH_3CN (3 ml), se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (30,3 mg, 0,218 mmol) y Cs_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La CL/EM mostró que la reacción había finalizado. Se filtró y se concentró. El residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-50 %); se recogió la fracción a 30 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 52A** (25 mg, 65 %). EM(IEP) 265,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,35 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

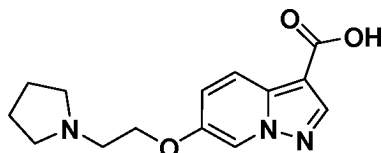
35 Intermedio 52:



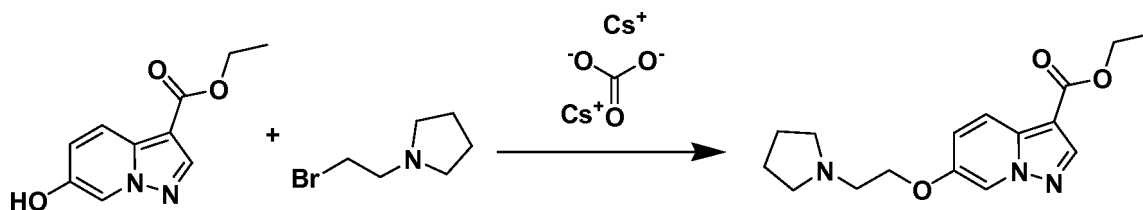
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 52A** (25 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 52** (12 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 237,1 (M+H)⁺.

5

Intermedio 53: Ácido 6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

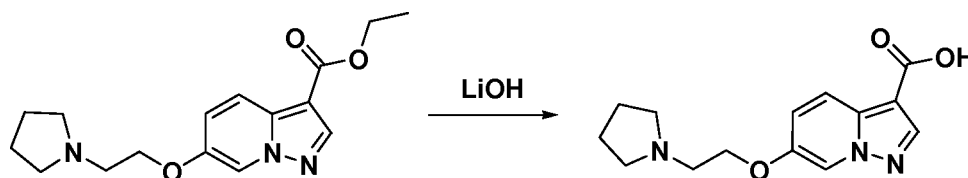


10 **Intermedio 53A:** 6-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



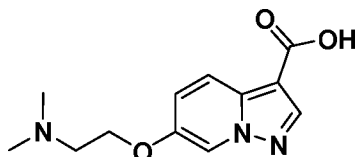
15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 52A**, la alquilación del **Intermedio 51A** (36 mg) con 1-(2-bromoetil)pirrolidina proporcionó el **Intermedio 53A** (29 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 304,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 - 8,25 (m, 3H), 8,07 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 9,7, 2,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 3H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,05 (d, J= 9,7 Hz, 2H), 2,17 (d, J= 4,0 Hz, 4H), 1,41 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

20 **Intermedio 53:**

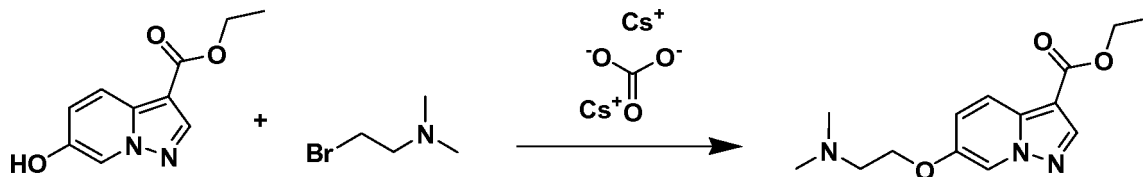


25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 53A** (29 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 53** (16 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 276,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,41 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J= 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 3,80 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,09 (s a, 2H).

30 **Intermedio 54:** Ácido 6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



35 **Intermedio 54A:** 6-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

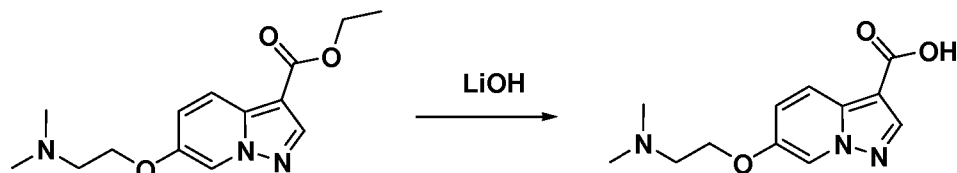


40 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 52A**, la alquilación del **Intermedio 51A** (35 mg) con 2-bromo-N,N-dimetiletanamina proporcionó el **Intermedio 54A** (20 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 278,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dd,

$J= 9,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J= 9,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,36 (c, $J= 7,2$ Hz, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 6H), 1,45 - 1,35 (m, 3H).

Intermedio 54:

5

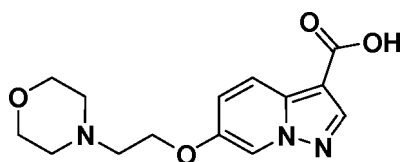


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 54A** (18 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 54** (8 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 250,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (dd, $J=2,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,41 (dd, $J= 9,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,02 (s, 6H).

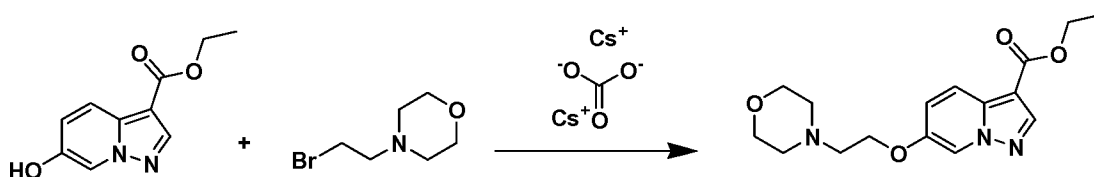
10

Intermedio 55: Ácido 6-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

15

**Intermedio 55A:** 6-(2-Morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

20

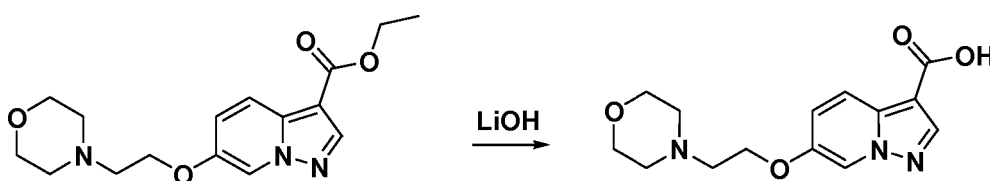


25

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 52A**, la alquilación del **Intermedio 51A** (40 mg) con 4-(2-bromoetil)morfolina proporcionó el **Intermedio 55A** (47 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 320,3 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, $J= 9,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J= 9,7, 2,2$ Hz, 1H), 4,36 (c, $J= 7,2$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J= 5,6$ Hz, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 2,83 (t, $J= 5,6$ Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 4H), 1,40 (t, $J= 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 55:

30

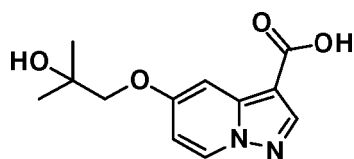


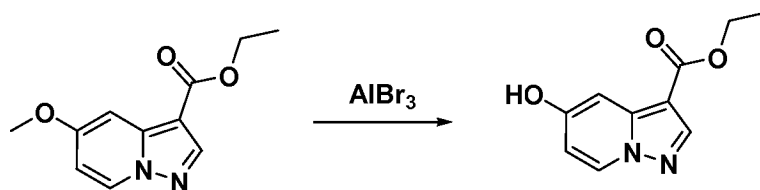
35

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 55A** (47 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 55** (58 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 320,3 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,38 (dd, $J=2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (dd, $J= 9,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J= 9,7, 2,2$ Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,61 - 3,35 (m, 4H).

Intermedio 56: Ácido 5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

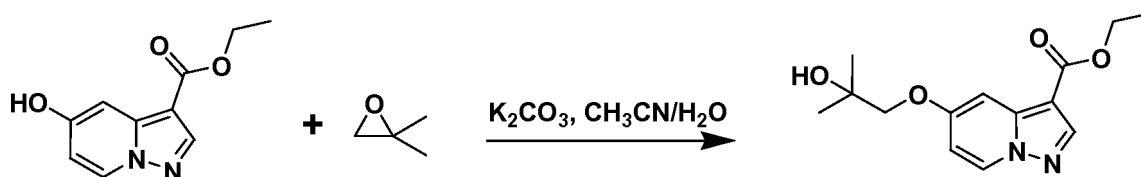
40

**Intermedio 56A:** 5-Hidroxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



5-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (300 mg, 1,36 mmol) se mezcló con tribromuro de aluminio (1817 mg, 6,81 mmol) en EtSH (5 ml) y se agitó a ta durante 3 h. Se enfrió a 0 °C, se añadió MeOH gota a gota, a continuación agua. Se extrajo con EtOAc. Se concentró, y el residuo se cargó en una columna de 24 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-40 %); se recogió la fracción a 30 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 56A** (90 mg, 32 %). EM(IEP) 207,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,42 (dd, J=7,5, 0,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 6,67 (dd, J= 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,32 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

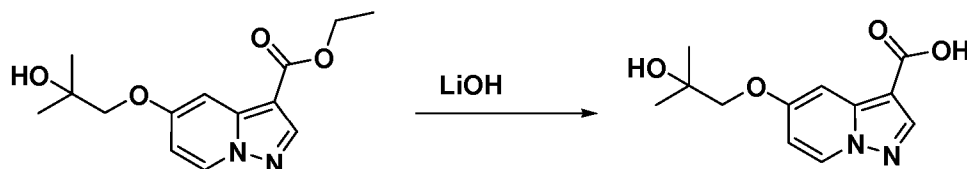
10 **Intermedio 56B:** 5-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



A una solución del **Intermedio 56A** (22 mg, 0,107 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió K₂CO₃ (59,0 mg, 0,427 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,142 ml, 1,600 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 30 min. Se añadió más 2,2-dimetiloxirano (0,142 ml, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-40 %); el producto se recogió a 30 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 56B** (27 mg, 91 %). EM(IEP) 279,3 (M+H)⁺.

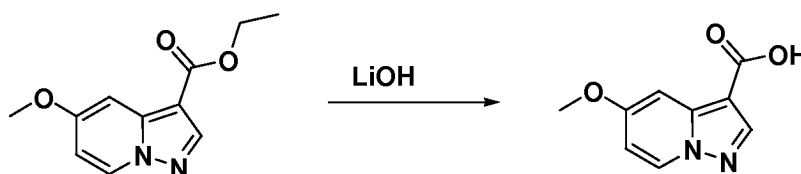
20

Intermedio 56:



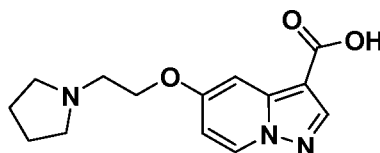
25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 56B** (27 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 56** (19 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 251,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 - 8,42 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,42 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J= 7,5, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,35 (s, 6H).

30 **Intermedio 57:** Ácido 5-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



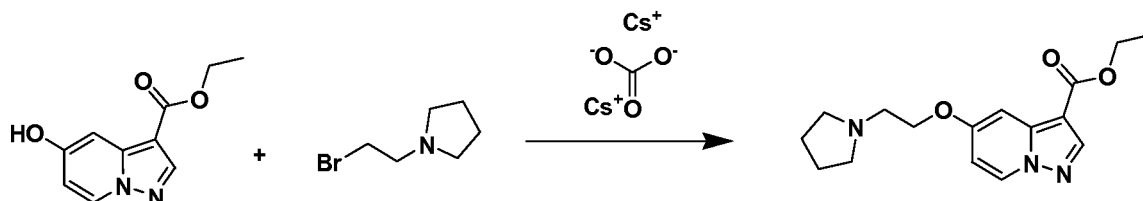
35 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del 5-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (19 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 57** (16 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 193,1 (M+H)⁺.

Intermedio 58: Ácido 5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



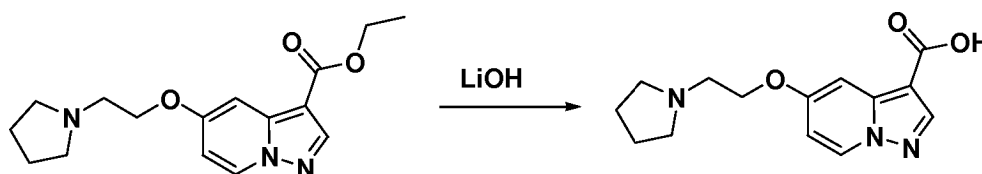
40

Intermedio 58A: 5-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



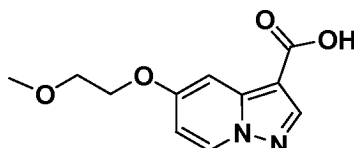
5 A un vial que contenía el **Intermedio 56A** (45 mg, 0,22 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 1-(2-bromoetil)pirrolidina, bromhidrato (85 mg, 0,33 mmol) y Cs_2CO_3 (213 mg, 0,655 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16h. La CL/EM mostró que la reacción había finalizado. Se filtró y se concentró. Se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 58A** (48 mg, 73 %). EM(IEP) 304,3 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,55 (dd, *J*= 7,4, 0,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*= 7,7, 2,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,36 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 4H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,21 (s a, 2H), 2,08 (s a, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 3H).

Intermedio 58:



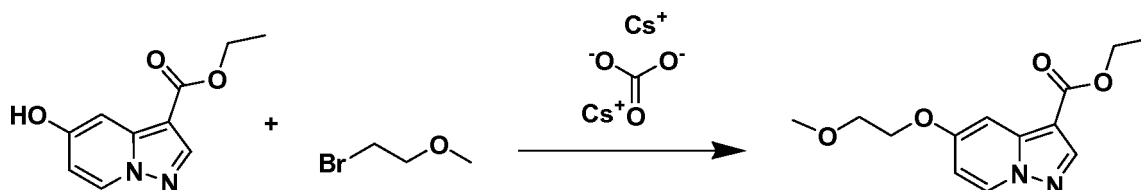
15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 58A** (48 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 58** (34 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 276,3 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,54 (1 H, dd, *J*= 7,57, 0,69 Hz), 8,29 (1H, s), 7,5 (1H, d, *J*= 2,75 Hz), 6,85 (1H, dd, *J*= 7,43, 2,75 Hz), 4,44 - 4,56 (2 H, m), 3,71 - 3,84 (4 H, m), 3,26 - 3,28 (2 H, m), 2,21 (2 H, s.a.), 2,07 (2 H, s.a.).

Intermedio 59: Ácido 5-(2-metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



25

Intermedio 59A: 5-(2-Metoxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



30

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 58A**, la alquilación del **Intermedio 56A** (35 mg) con 1-bromo-2-metoxietano proporcionó el **Intermedio 59A** (37 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 265,3 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (dd, *J*= 7,4, 0,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*= 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,35 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 1,39 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

35

Intermedio 59:

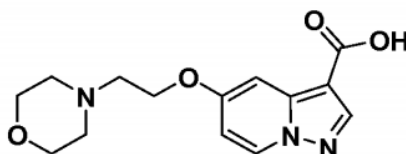


40

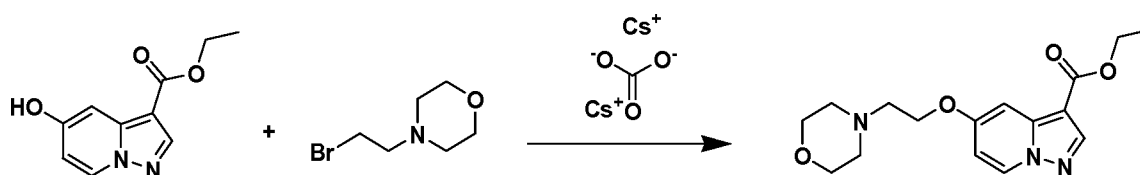
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 59A** (37 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 59** (28 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 237,3 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (dd, J=7,6, 0,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,44 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J= 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 3H).

5

Intermedio 60: Ácido 5-(2-morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



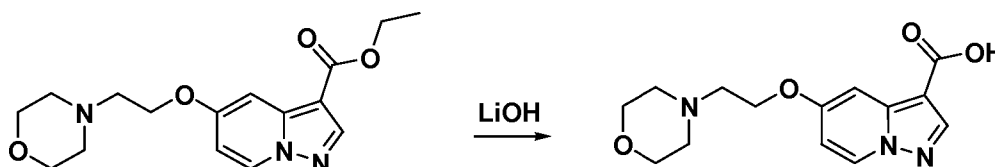
10 **Intermedio 60A:** 5-(2-Morfolinoetoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 58A**, la alquilación del **Intermedio 56A** (40 mg) con 4-(2-bromoetil)morfolina proporcionó el **Intermedio 60A** (51 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 320,3 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 (dd, J= 7,5, 0,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J= 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,33 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 4,19 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 4H), 2,83 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 4H), 1,37 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

15

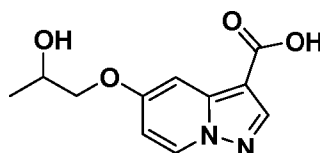
20 **Intermedio 60:**



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 60A** (51 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 60** (60 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 292,3 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,53 (dd, J=7,6, 0,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,50 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J= 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,05 (s a, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H).

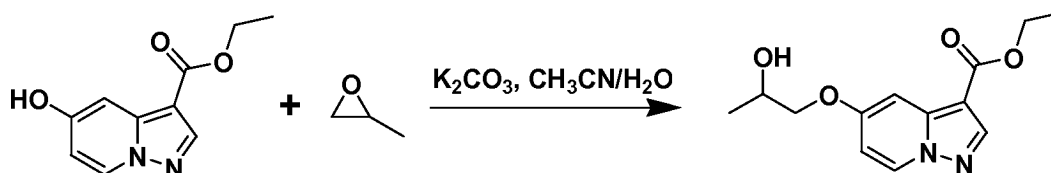
25

30 **Intermedio 61:** Ácido 5-(2-hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



Intermedio 61A: 5-(2-Hidroxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

35

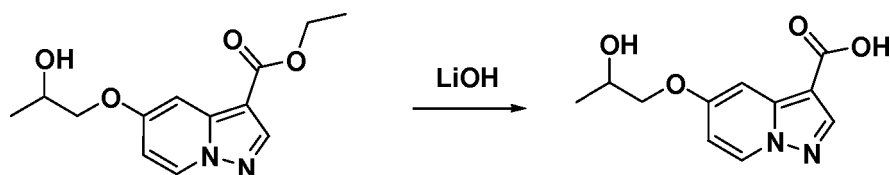


A una solución del **Intermedio 56A** (41 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió K₂CO₃ (137 mg, 0,994 mmol) y 2-metiloxirano (0,417 ml, 5,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 30 min. La reacción finalizó. Se concentró, y el residuo se cargó en una columna de 10 g, eluyendo con EtOAc/Hex (0-50 %); se recogió la fracción a 30 % de EtOAc, se concentró para proporcionar el **Intermedio 61A** (26

40

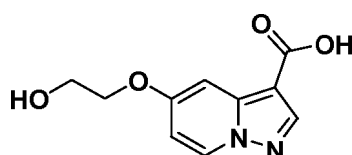
mg, 50 %). EM(IEP) 265,2 (M+H)⁺.

Intermedio 61:

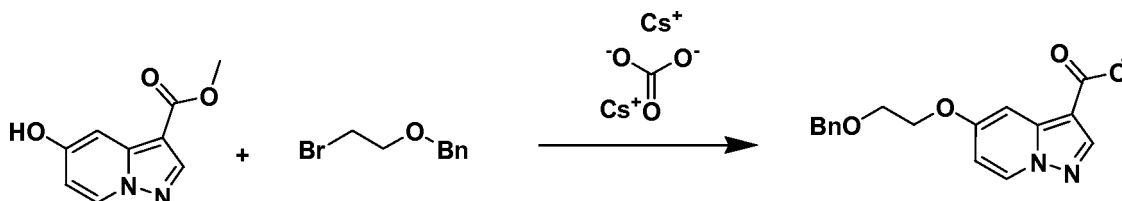


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 61A** (26 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 61** (21 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 265,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (dd, J= 7,6, 0,6 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,41 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 4,17 (td, J=6,5, 4,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 3H).

Intermedio 62: Ácido 5-(2-hidroxietoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

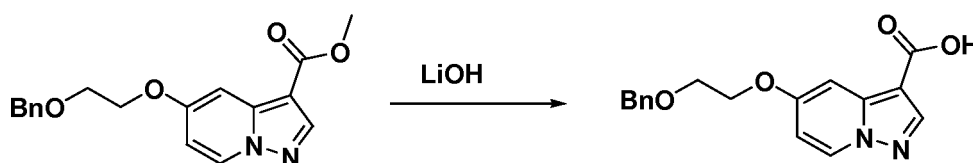


Intermedio 62A: 5-(2-(Benciloxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo



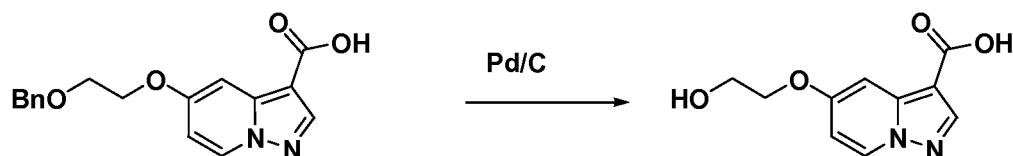
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 58A**, la alquilación del 5-hidroxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (43 mg) con ((2-bromoetoxi)metil)benceno proporcionó el **Intermedio 62A** (71 mg, 99 %). EM(IEP) 327,3 (M+H)⁺.

Intermedio 62B: Acido 5-(2-(benciloxi)etoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



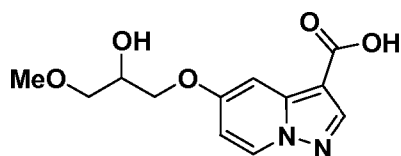
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 62A** (75 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 62B** (46 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 313,2 (M+H)⁺.

Intermedio 62:



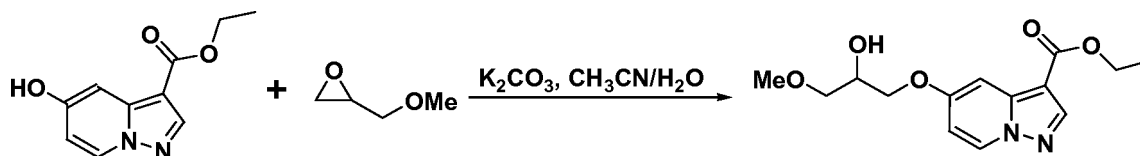
Intermedio 62B (43 mg, 0,138 mmol) se mezcló con MeOH (5 ml), se desgasificó, se añadió Pd al 10 %/C (aprox. 20 mg), se agitó en un globo de H₂ durante la noche durante 16h. Se filtró y se concentró para proporcionar el **Intermedio 62** (26 mg, 85 %). EM(IEP) 223,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,42 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 7,6, 2,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H).

Intermedio 63: Ácido 5-(2-hidroxi-3 -metoxipropoxi)pirazolo [1,5 -a]piridina-3-carboxílico



Intermedio 63A: 5-(2-Hidroxi-3-metoxipropoxi)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

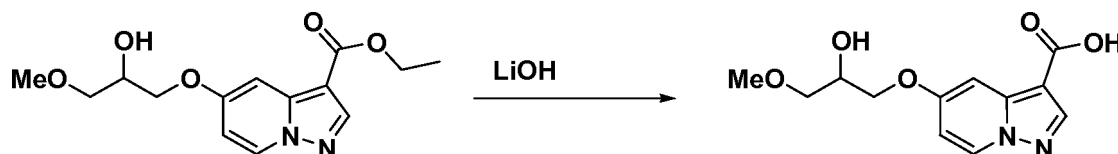
5



A una solución del **Intermedio 56A** (38 mg, 0,184 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió K_2CO_3 (102 mg, 0,737 mmol) y 2-(metoximetil)oxirano (487 mg, 5,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 35 min, CLEM muestra que la reacción finalizó con la formación del producto deseado. Se filtró y purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 63A** (30 mg, 55 %). EM(IEP) 295,2 (M+H)⁺.

10

Intermedio 63:

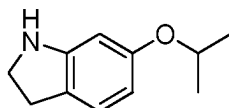


15

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 17**, la saponificación del **Intermedio 63A** (60 mg) con hidróxido de litio proporcionó el **Intermedio 63** (47 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) 267,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,43 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 3H).

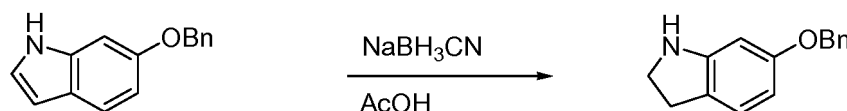
20

Intermedio 69: 6-Isopropoxiindolina



25

Intermedio 69A: 6-(Benciloxi)indolina

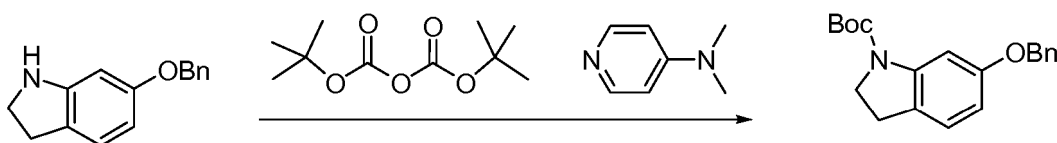


30

A una solución de 6-(benciloxi)-1H-indol (580 mg, 2,60 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C, se añadió cianoborohidruro de sodio (326 mg, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Ejemplo 69A** (280 mg; rendimiento del 32 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEP) *m/z*: 226,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,54 (s a, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 7,26 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 3,23 (t, J= 7,6 Hz, 2H).

35

Intermedio 69B: 6-(benciloxi)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo

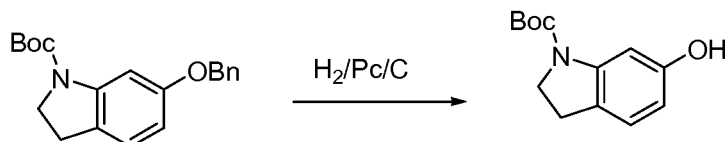


40

A una mezcla del **Intermedio 69A** (270 mg, 1,20 mmol) y BOC₂O (0,334 ml, 1,44 mmol) en THF a ta, se añadió

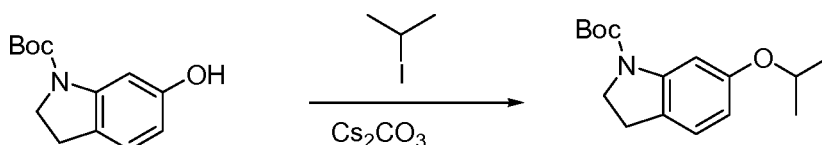
DMAP cat. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h, a continuación se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 69B** (150 mg; rendimiento del 39 %). EM(IEP) m/z : 326,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 2H), 3,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 9H).

Intermedio 69C: 6-Hidroxiindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo



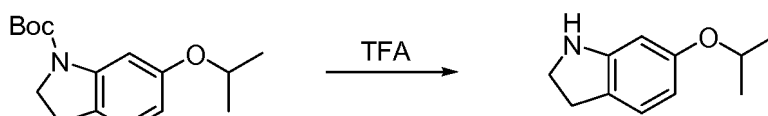
A una solución desgasificada del **Intermedio 69B** (140 mg, 0,43 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (30 mg). La mezcla se agitó en H₂ (globo) durante 4h. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el **Intermedio 69C** (90 mg; rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 236,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,32 - 7,12 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 6,41 - 6,30 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 1,54 (s a, 9H).

Intermedio 69D: 6-Isopropoxiindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo



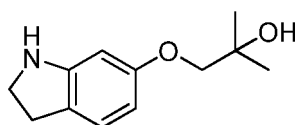
El **Intermedio 69C** (45 mg, 0,19 mmol) se mezcló con 2-yodopropano (163 mg, 0,956 mmol), Cs₂CO₃ (93 mg, 0,287 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 69D** (35 mg; rendimiento del 66 %) como una espuma incolora. EM(IEP) m/z : 277,9 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,50 - 7,26 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,50 (dt, J =11,9, 6,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 9H), 1,32 - 1,25 (m, 6H).

Intermedio 69:

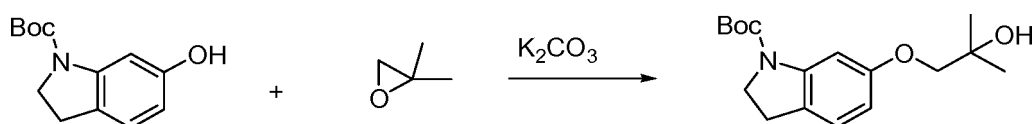


Intermedio 69D (35 mg, 0,13 mmol) se mezcló con TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), y se agitó a ta durante 20 min. La mezcla se concentró para proporcionar el **Intermedio 69** (36 mg; rendimiento del 99 %) en forma de una espuma incolora. EM(IEP) m/z : 111,9 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,61 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 6H).

Intermedio 74: 1-(Indolin-6-iloxi)-2-metilpropan-2-ol, TFA



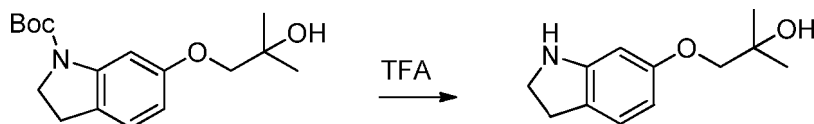
Intermedio 74A: 6-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla del **Intermedio 69C** (12 mg, 0,051 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (37 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo (1 ml), se añadió K₂CO₃ (35 mg, 0,26 mmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a

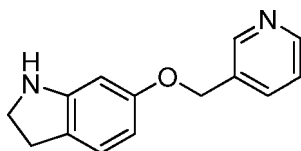
100 °C durante 3 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 74A** (12 mg, rendimiento del 64 %). EM(IEP) m/z : 308,2 (M+H)⁺. RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,61 - 7,46 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 1,59 (d, J = 18,4 Hz, 9H), 1,33 (s, 6H).

5

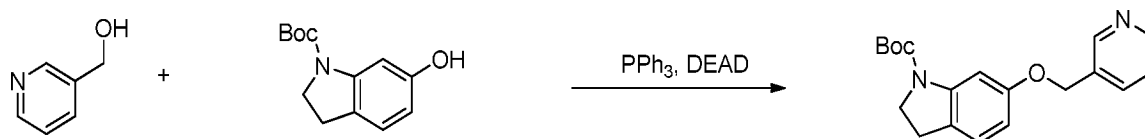
Intermedio 74:

10 El **Intermedio 74A** (12 mg, 0,039 mmol) se agitó con TFA (0,5 ml) y DCM (0,5 ml) durante 20 min, a continuación se concentró para proporcionar el **Intermedio 74** (12 mg, rendimiento del 96 %). EM(IEP) m/z : 208,2 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 3,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).

15 **Intermedio 75:** 6-(Piridin-3-ilmetoxi)indolina, 2TFA

**Intermedio 75A:** 6-(Piridin-3-ilmetoxi)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo

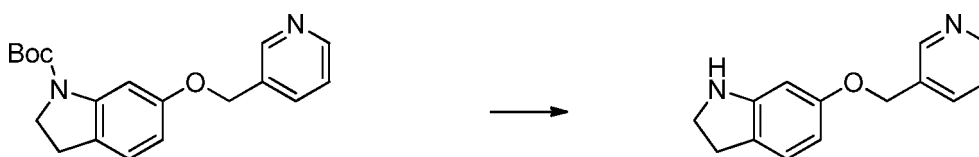
20



A una solución de piridin-3-ilmetanol (26,4 mg, 0,242 mmol), **Intermedio 69C** (38 mg, 0,162 mmol) y trifetilfosfina (106 mg, 0,404 mmol) en THF (3 ml), se añadió DEAD (0,064 ml, 0,404 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 75A** (42 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 327,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 15,42 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,56 (s a, 9H).

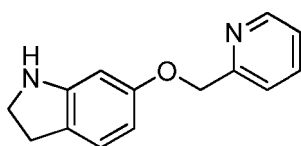
25

30

Intermedio 75:

35 **Intermedio 75A** (45 mg, 0,102 mmol) se agitó con TFA (1 ml) y DCM (2 ml) a ta durante 20 min, a continuación se concentró para proporcionar el **Intermedio 75** (47 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEP) m/z : 227,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,01 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,28 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

40

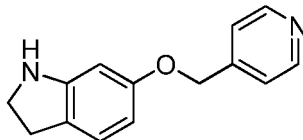
Intermedio 76: 6-(Piridin-2-ilmetoxi)indolina, 2TFA

45 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del piridin-2-ilmetanol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 76**. EM(IEP) m/z : 227,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,82

(dd, $J=5,5, 0,8$ Hz, 1H), 8,48 (td, $J=7,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,35 - 7,14 (m, 2H), 5,56 - 5,39 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H).

Intermedio 77: 6-(Piridin-4-ilmetoxi)indolina, 2TFA

5

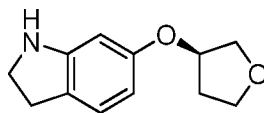


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del piridin-4-ilmetanol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 77**. EM (IEP) m/z : 227,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,94 - 8,84 (m, 2H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,28 (t, $J=7,7$ Hz, 2H).

10

Intermedio 78: (*R*)-6-((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)indolina, TFA

15

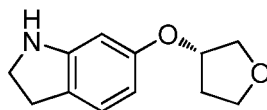


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, sustituir el (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 78**. EM (IEP) m/z : 206,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,38 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,03 (cd, $J=4,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 6H), 3,25 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H).

20

Intermedio 79: (*S*)-6-((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)indolina, TFA

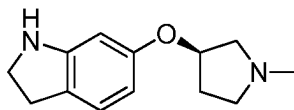
25



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del (*R*)-tetrahidrofurano-3-ol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 79**. EM (IEP) m/z : 206,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 4,05 - 3,81 (m, 6H), 3,25 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H).

30

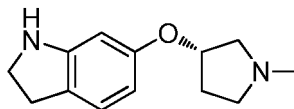
Intermedio 80: (*R*)-6-((1-Metilpirrolidin-3-il)oxi)indolina, 2TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del (*S*)-1-metilpirrolidin-3-ol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 80**. EM(IEP) m/z : 219,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 5,24 (s a, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 4H), 3,50 - 3,35 (m, 1H), 3,27 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,01 (s a, 3H), 2,68 (s a, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 2,27 (s a, 1H).

35

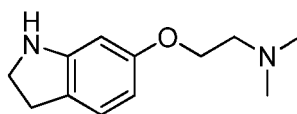
Intermedio 81: (*S*)-6-((1-Metilpirrolidin-3-il)oxi)indolina, 2TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del (*R*)-1-metilpirrolidin-3-ol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 81**. EM(IEP) m/z : 219,1 (M+H)⁺.

40

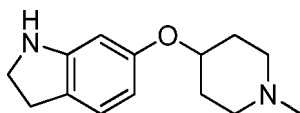
Intermedio 82: 2-(Indolin-6-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina, 2TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del 2-(dimetilamino)etanol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 82**. EM(IEP) m/z : 207,2 (M+H)⁺.

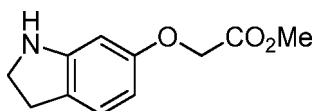
5

Intermedio 83: 6-((1-Metilpiperidin-4-il)oxi)indolina, 2TFA



10 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del 1-metilpiperidin-4-ol por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 83**. EM(IEP) m/z : 233,2 (M+H)⁺.

Intermedio 84: 2-(Indolin-6-iloxi)acetato de metilo

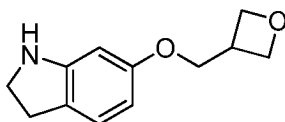


15

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 69**, la sustitución del 2-bromoacetato de metilo por 2-yodopropano proporcionó el **Intermedio 84**. EM(IEP) m/z : 208,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,38 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,86 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 3H), 3,24 (t, $J=7,7$ Hz, 2H).

20

Intermedio 85: 6-(Oxetan-3-ilmetoxi)indolina, TFA

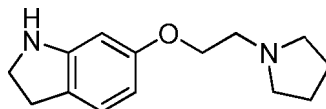


25

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 75**, la sustitución del 3-(bromometil)oxetano por piridin-3-ilmetanol proporcionó el **Intermedio 85**. EM(IEP) m/z : 206,1 (M+H)⁺.

Intermedio 86: 6-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)indolina, 2TFA

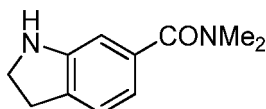
30



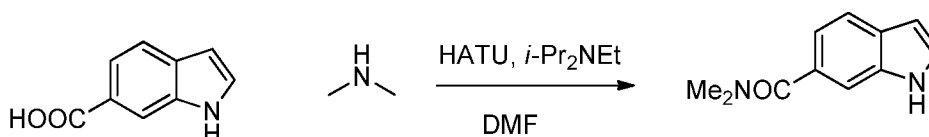
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 69**, la sustitución del bromhidrato de metil-1-(2-bromoetil)pirrolidina, por 2-yodopropano proporcionó el **Intermedio 86**. EM(IEP) m/z : 233,1 (M+H)⁺.

35

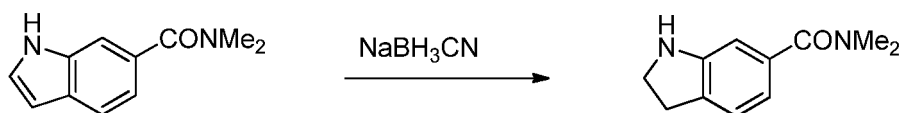
Intermedio 88: *N,N*-Dimetilindolina-6-carboxamida, TFA



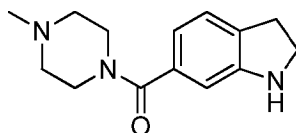
40 **Intermedio 88A**: *N,N*-Dimetil-1H-indolo-6-carboxamida



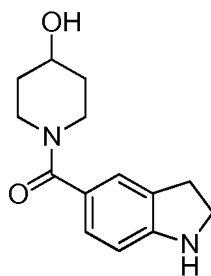
A una mezcla de ácido 1H-indolo-6-carboxílico (110 mg, 0,683 mmol), dimetilamina, HCl (83 mg, 1,024 mmol) y HATU (389 mg, 1,024 mmol) en DMF (3 ml), se añadió DIEA (0,596 ml, 3,41 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2h, después se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el **Intermedio 88A** (125 mg, rendimiento del 97 %). EM(IEP) m/z : 189,0 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,56 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,48 (m, 1H), 3,27 - 3,05 (m, 3H), 2,99 (s a, 3H).

Intermedio 88:

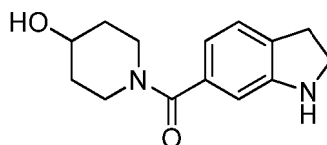
A una solución del **Intermedio 88A** (125 mg, 0,664 mmol) en AcOH (3 ml) a 0 °C se añadió cianoborohidruro de sodio (83 mg, 1,328 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, se calentó a ta y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción basicó con NaOH al 20 % a 0 °C, a continuación se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na2SO4, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 88** (155 mg, 0,509 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM(IEP) m/z : 191,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d4) δ 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 3,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Intermedio 89: Indolin-6-il(4-metilpiperazin-1-il)metanona, 2TFA

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 88**, la sustitución de la 1-metilpiperazina por HCl de dimetilamina proporcionó el **Intermedio 89**. EM(IEP) m/z : 246,1 (M+H)⁺.

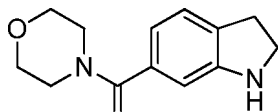
Intermedio 90: (4-Hidroxipiperidin-1-il)(indolin-5-il)metanona

De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 88**, la sustitución del piperidin-4-ol por dimetilamina, HCl, y ácido 1H-indolo-5-carboxílico por ácido 1H-indolo-6-carboxílico proporcionó el **Intermedio 90**. EM(IEP) m/z : 247,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,84 (tt, J =8,3, 4,0 Hz, 2H), 3,64 - 3,41 (m, 4H), 3,19 (ddd, J = 13,2, 9,5, 3,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H).

Intermedio 91: (4-Hidroxipiperidin-1-il)(indolin-6-il)metanona, TFA

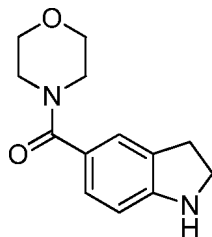
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 88**, sustituir el piperidin-4-ol por HCl de dimetilamina, proporcionó el **Intermedio 91**. EM(IEP) m/z : 247,1 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, metanol-d4) δ 7,57 (dd, J =7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 4,16 (s a, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 3H), 3,60 (s a, 1H), 3,37 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,82 (s a, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,46 (s a, 1H).

Intermedio 92: Indolin-6-il(morfolino)metanona, TFA



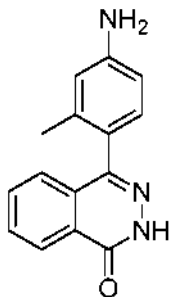
5 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 88**, sustituir la morfolina por HCl de dimetilamina, proporcionó el **Intermedio 92**. EM(IEP) m/z : 233,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,19 (s. a., 3H), 7,42 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,93 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,77 (s a, 4H), 3,60 (s a, 2H), 3,42 - 3,24 (m, 4H).

10 **Intermedio 93:** Indolin-5-il(morfolino)metanona



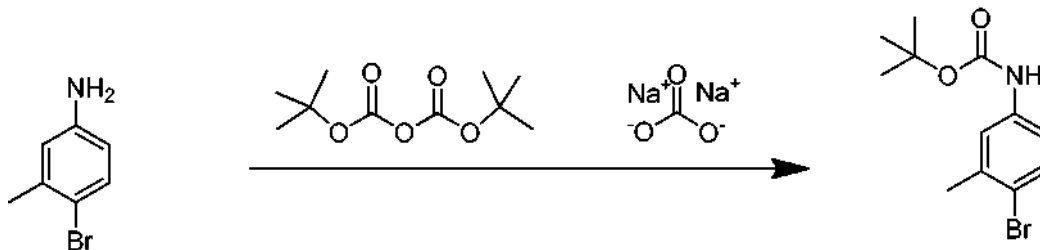
15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 88**, sustituir la morfolina por dimetilamina, HCl, y ácido 1H-indolo-5-carboxílico por ácido 1H-indolo-6-carboxílico proporcionó el **Intermedio 93**. EM(IEP) m/z : 233,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,19 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,76 - 3,54 (m, 10H), 3,02 (t, $J=8,6$ Hz, 2H).

20 **Intermedio 94:** 4-(4-Amino-2-metilfenil)ftalazin-1(2H)-ona, TFA



Intermedio 94A: (4-Bromo-3-metilfenil)carbamato de *terc*-butilo

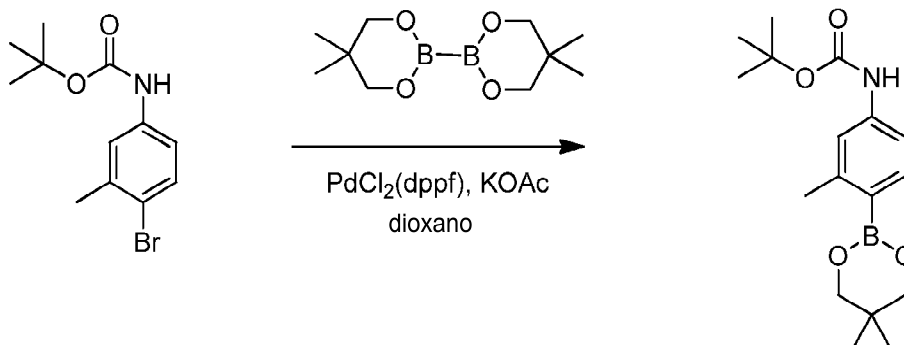
25



A una solución de 4-bromo-3-metilnilina (2,0 g, 10,8 mmol) y Boc₂O (2,82 g, 12,9 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió carbonato sódico (2,51 g, 23,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h. Se añadió Boc₂O adicional (0,28 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar la sal inorgánica. El filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco, el cual se suspendió en EtOAc (~100 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho de 1" de SiO₂. El filtrado se concentró para proporcionar el **Intermedio 94A** (3,03 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 307,9 (M+Na)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,38 (s a, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

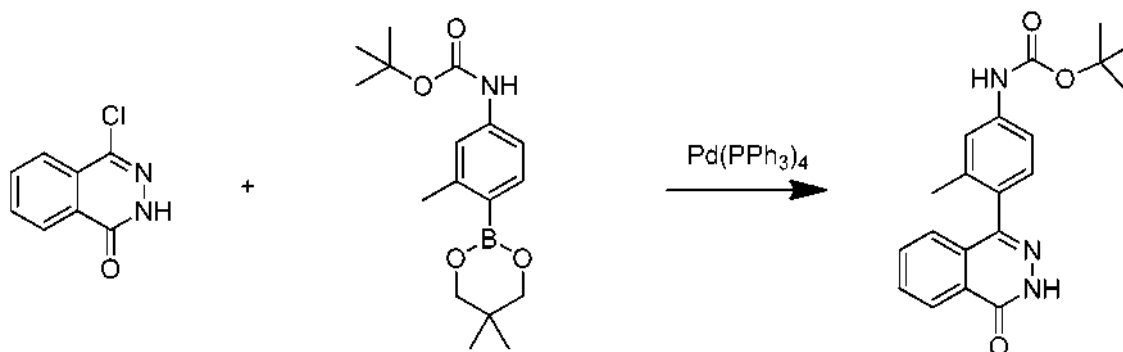
35

Intermedio 94B: (4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metilfenil)carbamato de *terc*-butilo



5 A un vial que contenía el **Intermedio 94A** (1,5 g, 5,24 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil- 2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,30 g, 5,77 mmol) y acetato potásico (1,54 g, 15,7 mmol), se le añadió dioxano (15 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (3x)), después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0,214 g, 0,262 mmol). La mezcla se desgasificó (3x), después el vial se cerró herméticamente a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de un lecho de 1" de SiO₂ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo de 0 al 50 %/hexanos) para proporcionar el **Intermedio 94B** (1,545 g, 4,84 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de una espuma de color naranja. EM (IEN) m/z: 250,2 (M(ácido borónico)-H)⁻; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s a, 1H), 3,75 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,02 (s, 6H).

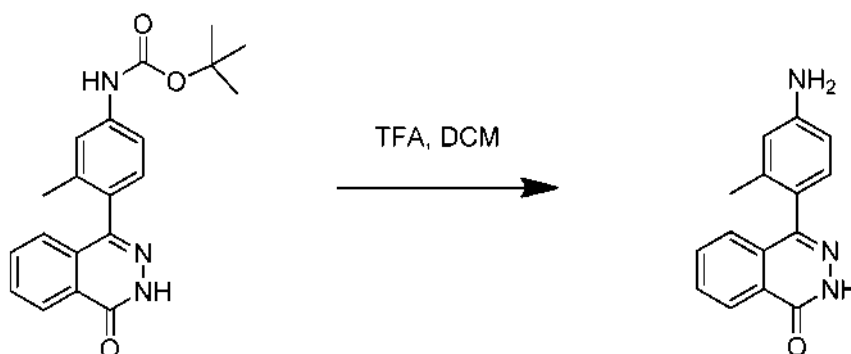
15 **Intermedio 94C:** (3-Metil-4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo



20 A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (400 mg, 2,22 mmol), **Intermedio 94B** (778 mg, 2,44 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (1175 mg, 5,54 mmol), se le añadieron dioxano (6 ml) y agua (0,667 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (5x)). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (128 mg, 0,111 mmol), después la mezcla se desgasificó (2x). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo de 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar el **Intermedio 94C** (540 mg, 1,54 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 352,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 - 8,40 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

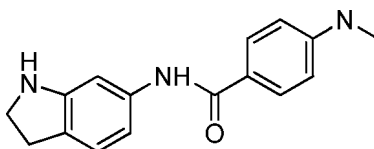
Intermedio 94:

30

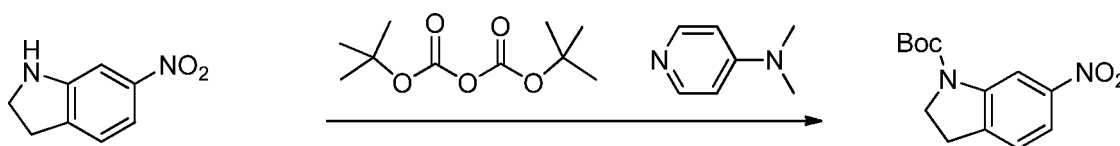


A una suspensión del **Intermedio 94C** (540 mg, 1,54 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, después se coevaporó con DCM (3x) para proporcionar el **Intermedio 94** (723 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 252,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,45 (dd, J=7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 2,19(s, 3H)

Intermedio 95: 4-(Dimetilamino)-N-(indolin-6-il)benzamida, 2TFA

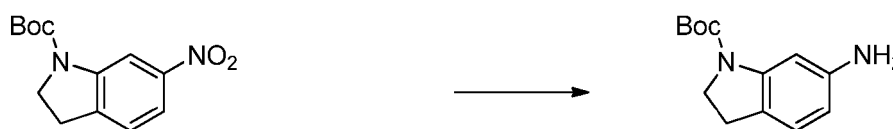


Intermedio 95A: 6-Nitroindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo



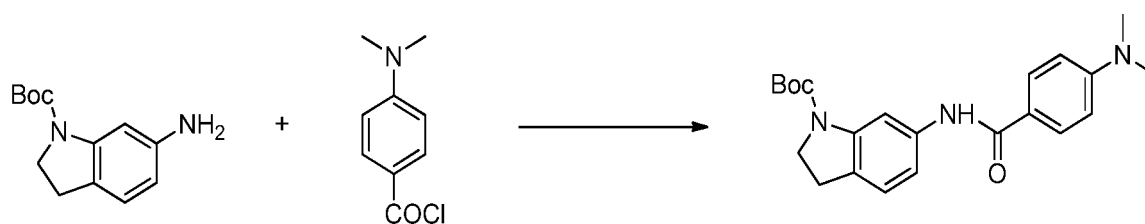
A una mezcla de 6-nitroindolina (300 mg, 1,83 mmol) y BOC₂O (0,509 ml, 2,19 mmol) en THF a ta, se añadió DMAP cat. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 95A** (480 mg, rendimiento del 99 %). EM(IEP) m/z : 287,0 (M+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,51 (s. a., 1H), 7,81 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 1,67 - 1,49 (m, 9H).

Intermedio 95B: 6-Aminoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo

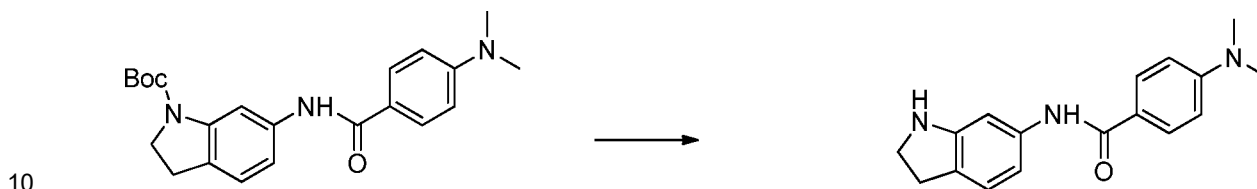


A una mezcla desgasificada del **Intermedio 95A** (450 mg, 1,70 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió Pd al 10 %/C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h en H₂ (globo). La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-40 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 95B** (300 mg, rendimiento del 75 %). EM(IEP) m/z : 235,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,78 - 7,14 (m, 1H), 6,54 - 6,42 (m, 2H), 3,90 (s a, 2H), 3,61 - 3,40 (m, 2H), 2,96 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,71 - 1,46 (m, 9H).

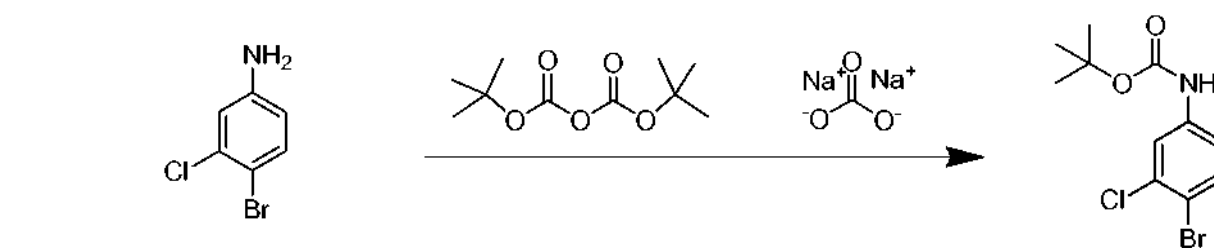
Intermedio 95C: 6-(4-(dimetilamino)benzamido)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una mezcla de cloruro de 4-(dimetilamino)benzoilo (22 mg, 0,12 mmol) y del **Intermedio 95B** (23 mg, 0,098 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se añadió DIEA (0,051 ml, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **Intermedio 95C** (17 mg, rendimiento del 45,4 %). EM(IEP) m/z : 382,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17 - 8,02 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,60 (s a, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 6H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 1,58 (s. a., 9H)

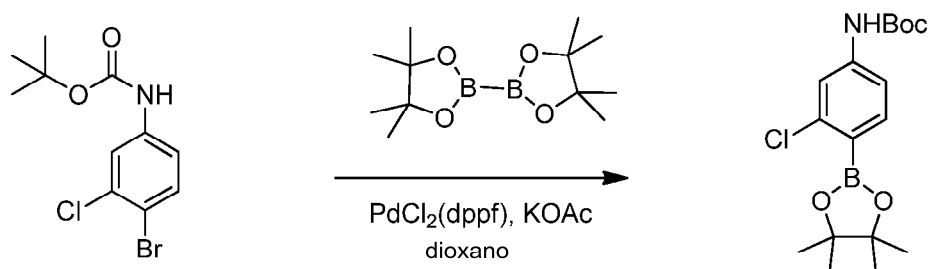
Intermedio 95:

15 El **Intermedio 95C** (17 mg, 0,045 mmol) se agitó con TFA y DCM durante 20 min, a continuación se concentró para proporcionar el **Intermedio 95** (19 mg). EM(IEP) m/z : 282,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,94 - 7,85 (m, 3H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 6H).

Intermedio 96: 4-(4-Amino-2-clorofenil)ftalazin-1(2H)-ona**Intermedio 96A:** (4-Bromo-3-clorofenil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (1,5 g, 7,3 mmol) y Boc₂O (2,38 g, 10,9 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió carbonato sódico (1,694 g, 15,98 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua, después se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 96A** (2,0 g, 6,52 mmol, rendimiento del 90 %). RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, J =2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J =8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (s a, 1H), 1,53-1,51 (m, 9H).

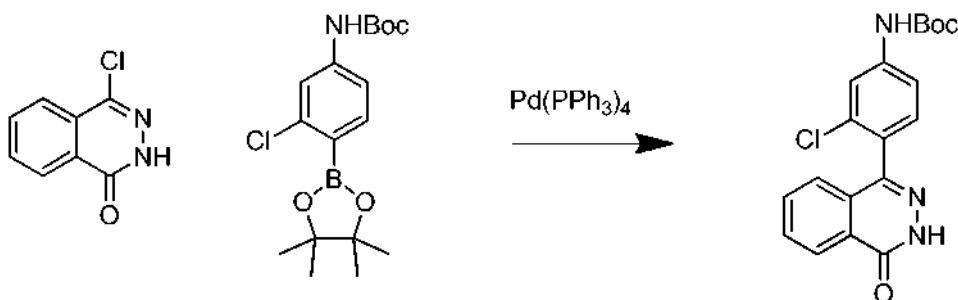
Intermedio 96B: (3-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



Una mezcla del **Intermedio 96A** (1,96 g, 6,39 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,79 g, 7,03 mmol) y acetato potásico (1,88 g, 19,2 mmol) en dioxano (10 ml). Después, se añadió un aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0,14 g, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se concentró y se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/Hex) al **Intermedio 96B** (1,40 g, rendimiento del 62 %). EM (IEN) m/z: 298,1 (M-(t-Bu)⁺2H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,40 - 1,33 (m, 12H).

10

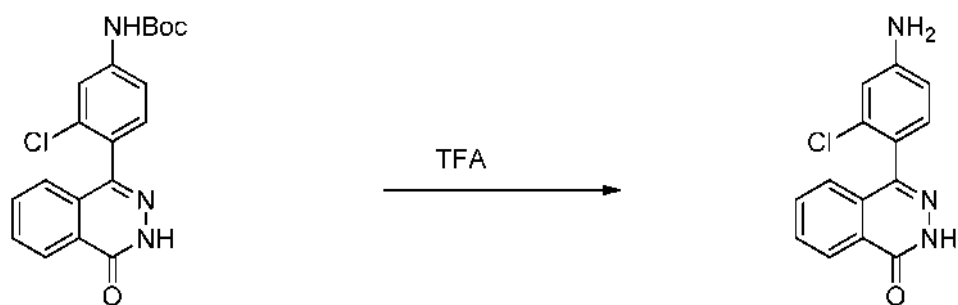
Intermedio 96C: (3-Cloro-4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo



A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (100 mg, 0,554 mmol), **Intermedio 96B** (206 mg, 0,581 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (294 mg, 1,38 mmol), se le añadieron dioxano (5 ml) y agua (0,556 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (5x)). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0,028 mmol), después la mezcla se desgasificó (2x). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 96C** (200 mg, rendimiento del 97 %). (ESI) m/z: 372,0 (M+H)⁺.

20

Intermedio 96:

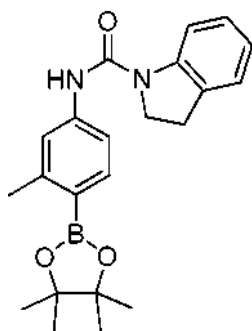
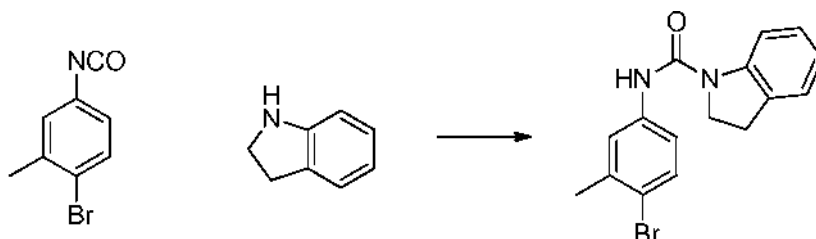


25

El **Intermedio 96C** (200 mg, 0,538 mmol) se agitó con TFA (2 ml) y DCM (3 ml) a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el Intermedio 96 (120mg, rendimiento del 82 %). EM (IEN) m/z 272,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 2H), 7,41 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H).

30

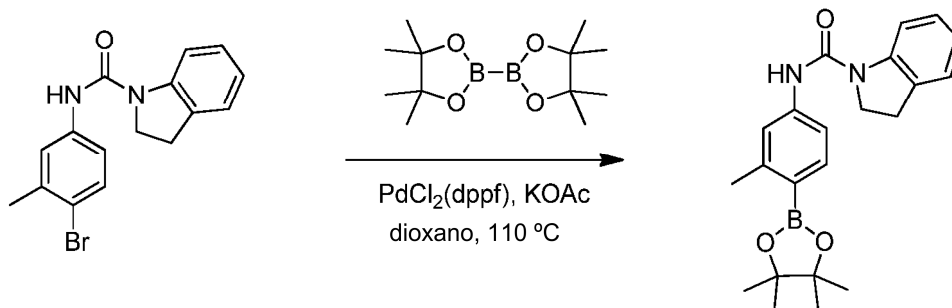
Intermedio 97: *N*-(3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)indolin-1-carboxamida

**Intermedio 97A:** *N*-(4-Bromo-3-metilfenil)indolin-1-carboxamida

5

A una solución de 1-bromo-4-isocianato-2-metilbenceno (111 mg, 0,523 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadió indolina (68,6 mg, 0,576 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 97A** (170 mg, 0,513 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 331,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

Intermedio 97:

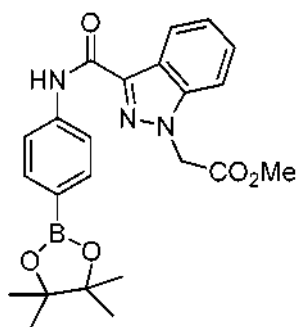
15

Una mezcla del **Intermedio 97A** (170 mg, 0,513 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (143 mg, 0,565 mmol) y acetato potásico (151 mg, 1,54 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadió un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (11,27 mg, 0,015 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 97** (100 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 51,5 %). EM (IEN) m/z : 379,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,89 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,08 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

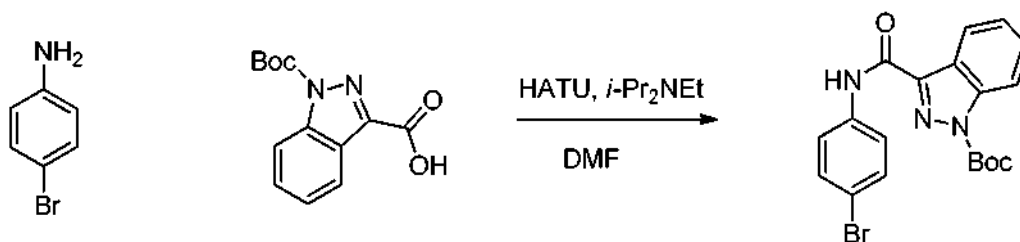
20

Intermedio 98: 2-(3-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1*H*-indazol-1-il)acetato de metilo

25



Intermedio 98A: 3-((4-Bromofenil)carbamoyl)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

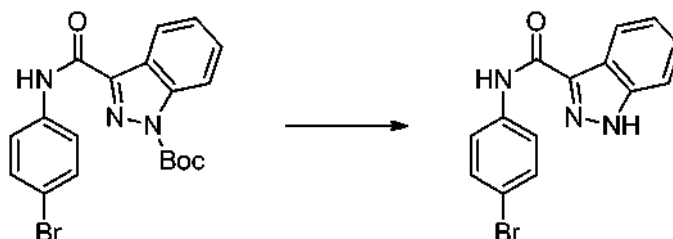


5

A una solución de 4-bromoanilina (63,0 mg, 0,366 mmol), ácido 1-(1-butoxicarbonil)-1H-indazol-3-carboxílico (96 mg, 0,366 mmol) y HATU (146 mg, 0,384 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió DIEA (0,32 ml, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con LiCl al 10 % y salmuera, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 98A** (118 mg, rendimiento die 77 %). EM (IEN) m/z: 416,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,98 (s, 1H), 8,48 (dt, J=8,0, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (ddd, J=8,1, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 1,78 (s, 9H).

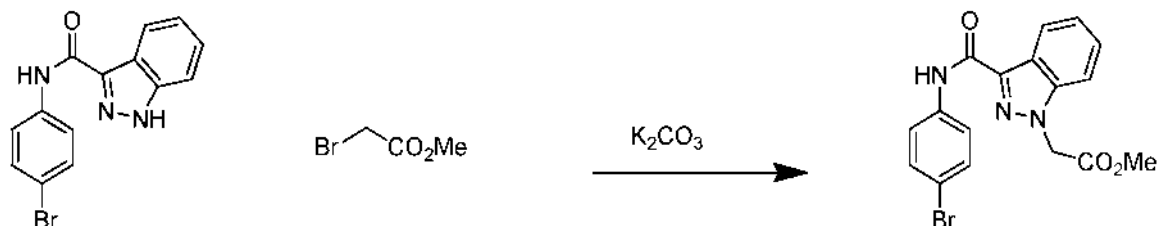
10

15 **Intermedio 98B:** *N*-(*N*-Bromofenil)-1H-indazol-3-carboxamida



20 El **Intermedio 98A** (118 mg, 0,283 mmol) se agitó con TFA (1 ml) y DCM (2 ml) durante 30 min a ta, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 98B** (65 mg, 0,206 mmol, rendimiento del 72,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 316,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s a, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 1H).

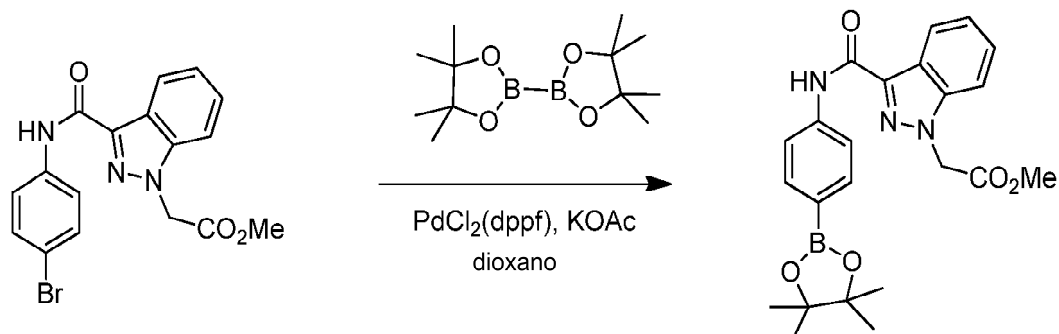
25 **Intermedio 98C:** 2-(3-((4-Bromofenil)carbamoyl)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo



30 A un vial que contenía el **Intermedio 98B** (65 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron 2-bromoacetato de metilo (38 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (43 mg, 0,31 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, después el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al

0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 98C** (70 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 388,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,44 (dt, J=8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

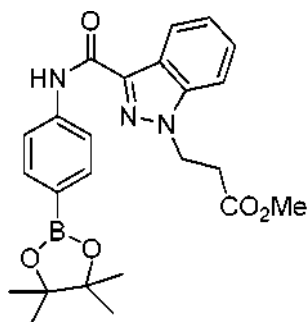
5 **Intermedio 98:**



10 A una mezcla del **Intermedio 98C** (72 mg, 0,19 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (51,8 mg, 0,204 mmol) y acetato potásico (54,6 mg, 0,556 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (4,1 mg, 5,6 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, después el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 98** (80 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 388,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,89 (s, 1H), 8,46 (dt, J=8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (td, J=8,1, 1,0 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

15 **Intermedio 99:** 3-(3-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoi)-1H-indazol-1-il)propanoato de metilo

20

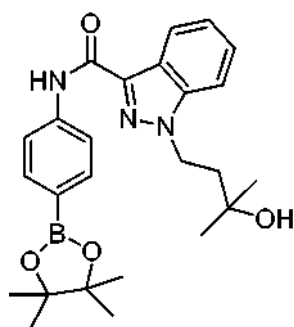


25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 98**, la sustitución de 2-bromoacetato de metilo por 3-bromopropanoato de metilo, proporcionó el **Intermedio 99**. EM (IEN) m/z:450,3 (M+H)⁺.

25

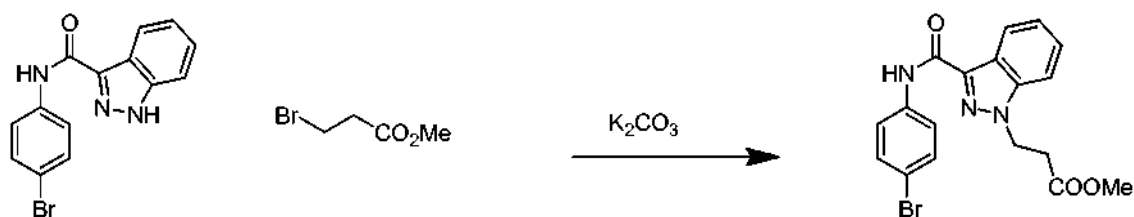
Intermedio 100: 1-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-indazol-3-carboxamida

25



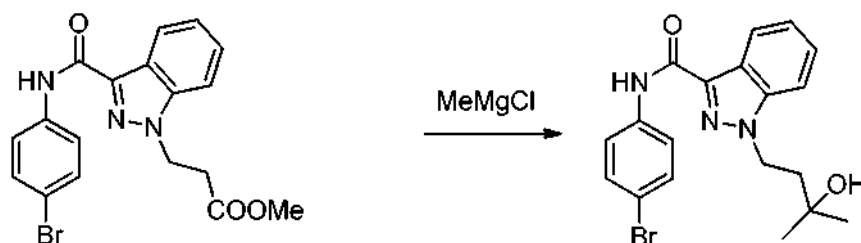
30

Intermedio 100A: 3-(3-((4-Bromofenil)carbamoi)-1H-indazol-1-il)propanoato de metilo



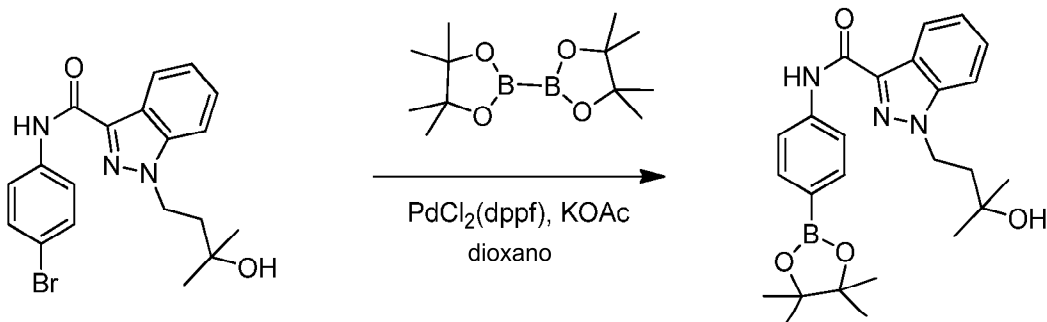
A un vial que contenía el **Intermedio 98B** (150 mg, 0,474 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron 3-bromopropanoato de metilo (95 mg, 0,569 mmol) y K_2CO_3 (98 mg, 0,712 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 100A** (180 mg, rendimiento del 94 %). EM (IEN) m/z: 402,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 4H), 7,32 (ddd, J=8,0, 6,9, 0,8 Hz, 1H), 4,71 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 3H), 3,05 (t, J=6,7 Hz, 2H).

Intermedio 100B: N-(4-Bromofenil)-1-(3 -hidroxi-3 -metilbutil)-1H-indazol-3-carboxamida



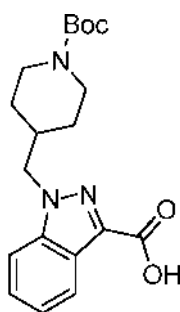
El **Intermedio 100A** (85 mg, 0,211 mmol) se trató con cloruro de metilmagnesio 3 M (0,704 ml, 2,11 mmol) a 0 °C para proporcionar el **Intermedio 100B** (68 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 402,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,84 (s, 1H), 8,40 (dt, J=8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 7,31 (ddd, J=8,1, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

Intermedio 100:



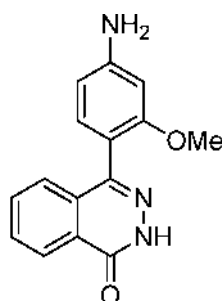
Una mezcla del **Intermedio 100B** (70 mg, 0,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (49 mg, 0,191 mmol) y acetato potásico (51 mg, 0,52 mmol) en dioxano (10 ml). Después, se añadió un aducto de $PdCl_2(dppf)$ CH_2Cl_2 (3,8 mg, 5,22 μ mol), la mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 100** (78 mg, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z: 450,3.

Intermedio 101: Ácido 1-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico

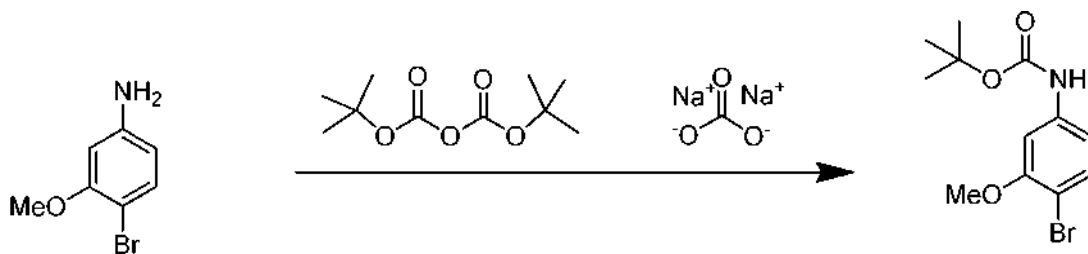


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 21**, la sustitución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo por 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, bromhidrato, proporcionó el **Intermedio 101**. EM (IEN) m/z : 360,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,14 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 4,36 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 2,66 (s a, 2H), 2,21 (ddt, $J=11,2, 7,5, 3,8$ Hz, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 9H), 1,26 - 1,17 (m, 2H).

Intermedio 102: 4-(4-Amino-2-metoxifenil)ftalazin-1(2H)-ona, TFA

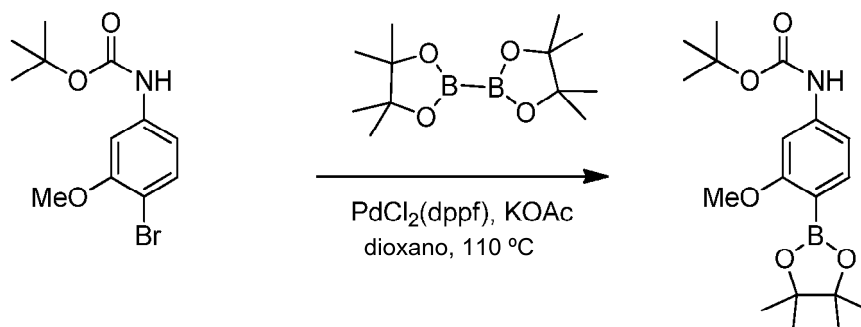


Intermedio 102A: (4-Bromo-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina, HCl (0,6 g, 2,5 mmol) y Boc₂O (0,824 g, 3,77 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió carbonato sódico (0,80 g, 7,55 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 102A** (550 mg, rendimiento del 72 %). EM (IEN) m/z : 302,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,63 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,55 - 1,48 (m, 9H).

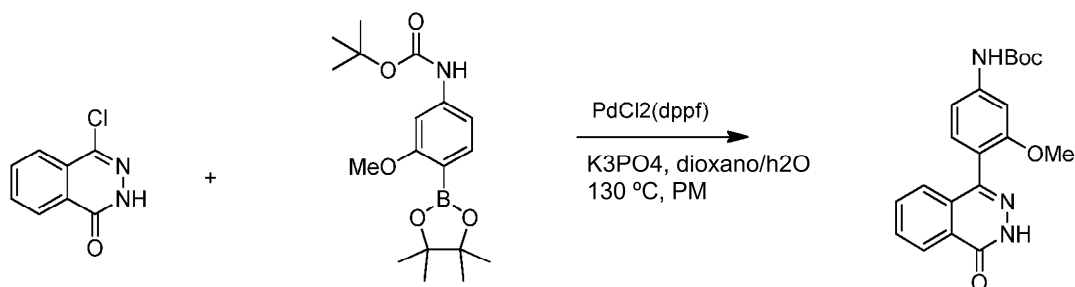
Intermedio 102B: (3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



A una mezcla del **Intermedio 102A** (340 mg, 1,13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

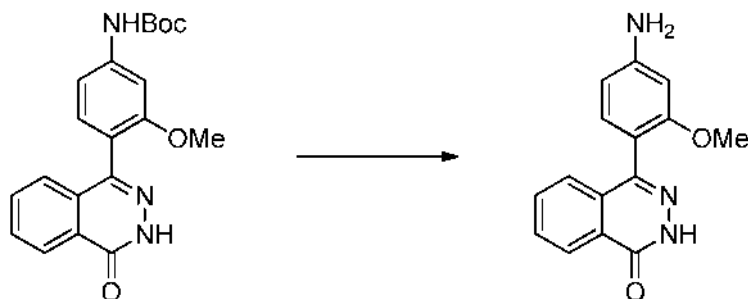
(314 mg, 1,24 mmol) y acetato potásico (331 mg, 3,38 mmol) en dioxano (8 ml), se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (24,7 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 102B** (200 mg, rendimiento del 51 %) en forma de una espuma incolora. EM (IEN) m/z: 350,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,75 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,54 - 1,48 (m, 9H), 1,36 - 1,31 (m, 12H).

Intermedio 102C: (3-Metoxi-4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo



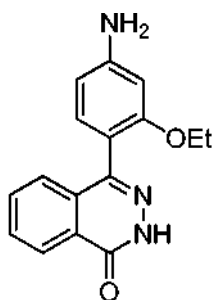
A un vial de microondas de 5 ml que contenía una solución del **Intermedio 102B** (155 mg, 0,443 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron fosfato potásico tribásico (235 mg, 1,107 mmol), dioxano (3 ml), agua (0,3 ml) y aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (36,2 mg, 0,044 mmol) a TA. La reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó con microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 102C** (88 mg, rendimiento del 54 %). EM (IEN) m/z: 368,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,83 (s, 1H), 8,47 (dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,63 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 6,84 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Intermedio 102:



El **Intermedio 102C** (85 mg, 0,231 mmol) se agitó con TFA (1 ml) y DCM (2 ml) a ta durante 30 min, se concentró para dar el **Intermedio 102** (78 mg, rendimiento del 88 %). EM (IEN) m/z: 268,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 7,83 (quind, J=7,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=8,0, 1,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 3H).

Intermedio 103: 4-(4-Amino-2-etoxifenil)ftalazin-1(2H)-ona

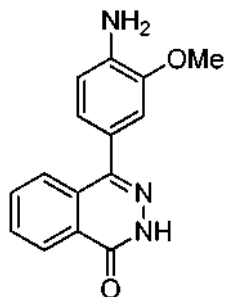


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 102**, la sustitución de 4-bromo-3-metoxianilina, HCl, por 4-bromo-3-etoxianilina, proporcionó después de la cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-90 %/Hex) el **Intermedio 103**. EM (IEN) m/z: 282,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,33 - 8,13 (m, 1H),

7,90 - 7,72 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 6,95 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J=7,9, 2,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Intermedio 104: 4-(4-Amino-3-metoxifenil)ftalazin-1(2H)-ona

5

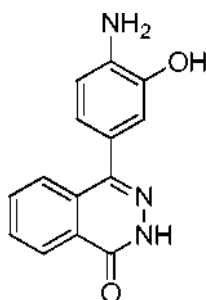


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 102**, la sustitución de 4-bromo-3-metoxianilina, HCl, por 4-bromo-2-metoxianilina, HCl, proporcionó después de la cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) el **Intermedio 104**. EM (IEN) m/z : 268,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 11,64 (s a, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=7,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

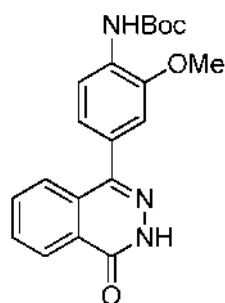
10

Intermedio 105: 4-(4-Amino-3-hidroxifenil)ftalazin-1(2H)-ona

15



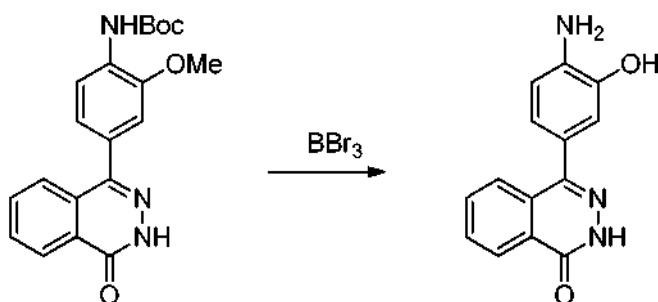
Intermedio 105A: (2-Metoxi-4-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo



20

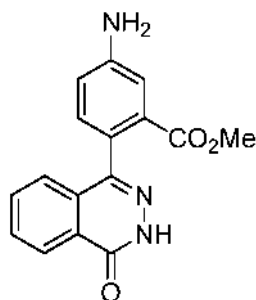
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Intermedio 102C**, la sustitución de 4-bromo-3-metoxianilina, HCl, por 4-bromo-2-metoxianilina, HCl, proporcionó el Intermedio 105A.

25 **Intermedio 105:**

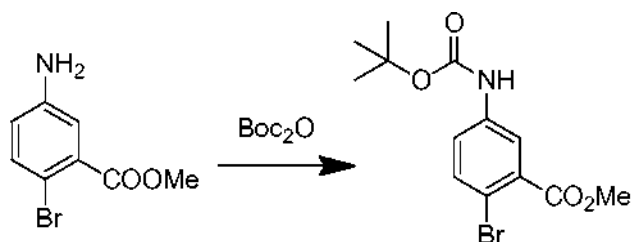


A una solución de **Intermedio 105A** (25 mg, 0,068 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió tribromuro de boro (0,34 ml, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a ta d/n, después se diluyó con agua y se hizo básico con Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc, después la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 105** (8 mg, rendimiento del 46 %). EM (IEN) m/z: 254,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 5,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,58 (m, 2H).

Intermedio 106: 5-Amino-2-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)benzoato de metilo

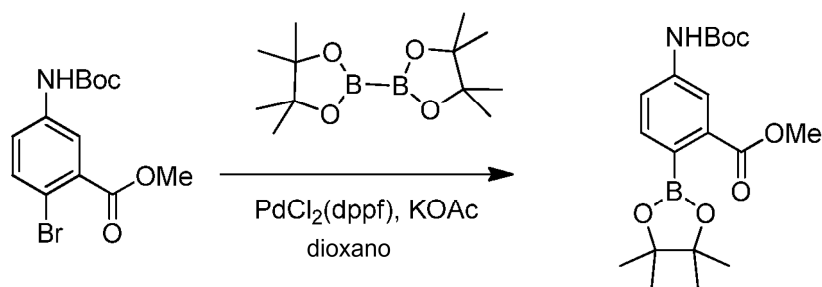


Intermedio 106A: 2-Bromo-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzoato de metilo



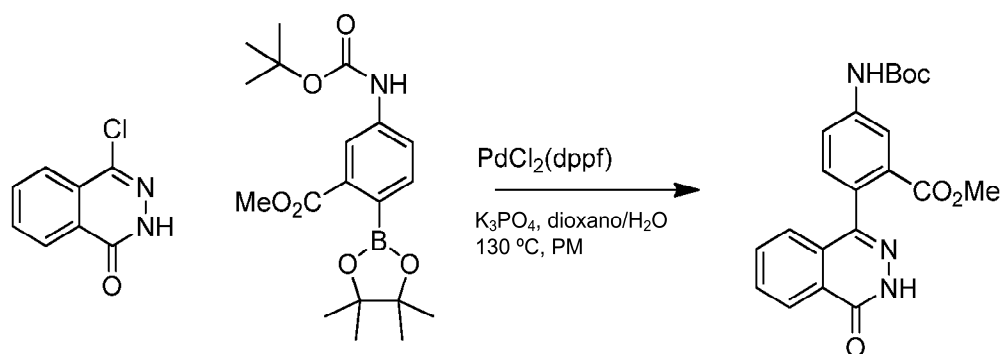
A una solución de 5-amino-2-bromobenzoato de metilo (0,45 g, 1,96 mmol) y Boc₂O (0,64 g, 2,93 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió carbonato sódico (0,456 g, 4,30 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, después se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 106A** (540 mg, rendimiento del 84 %). EM (IEN) m/z: 330,1 (M+H)⁺.

Intermedio 106B: 5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



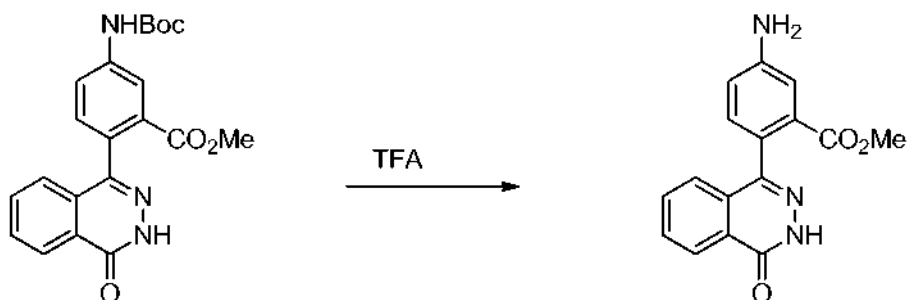
A una mezcla del **Intermedio 106A** (360 mg, 1,09 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (305 mg, 1,20 mmol) y acetato potásico (321 mg, 3,27 mmol) en dioxano (3 ml), se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (24 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 106B** (310 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 376,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,95 (1 H, d, J=1,98 Hz), 7,54 (1 H, dd, J=8,14,1,76 Hz), 7,40 (1 H, d, J=7,92 Hz), 7,03 (1 H, s), 3,87 (3 H, s), 1,50 (9 H, s), 1,39 (12 H, s).

Intermedio 106C: 5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)benzoato de metilo



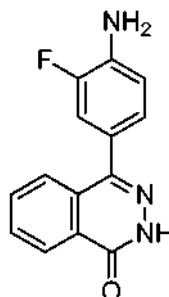
A un vial de microondas de 5 ml que contenía una solución del **Intermedio 106B** (92 mg, 0,24 mmol) en dioxano (3 ml), se le añadieron 4-clorofthalazin-1 (2H)-ona (40 mg, 0,22 mmol), fosfato potásico tribásico (118 mg, 0,554 mmol), agua (0,3 ml) y aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (18,09 mg, 0,022 mmol) a TA. La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y después, se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-80 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 106C** (38 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 396,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 3H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Intermedio 106:

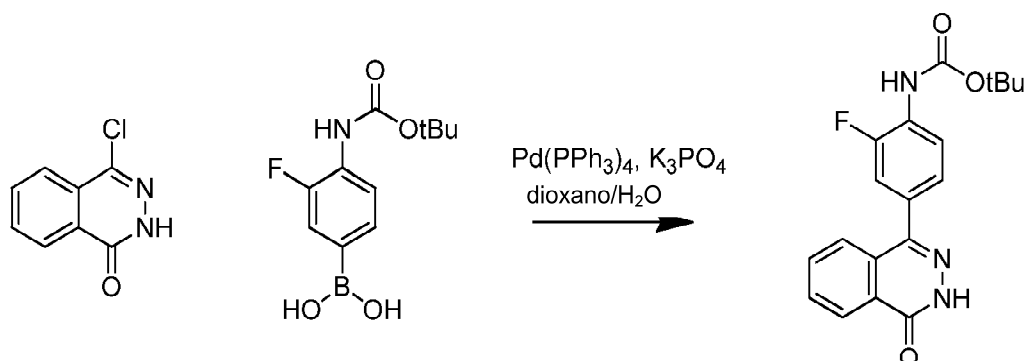


El **Intermedio 106C** (66 mg, 0,17 mmol) se agitó con TFA (1 ml) y DCM (1 ml) a ta durante 30 min, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-90 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 106** (47 mg, rendimiento del 95 %). EM (IEN) m/z: 296,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 - 8,36 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,1, 2,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

Intermedio 107: 4-(4-Amino-3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona, TFA

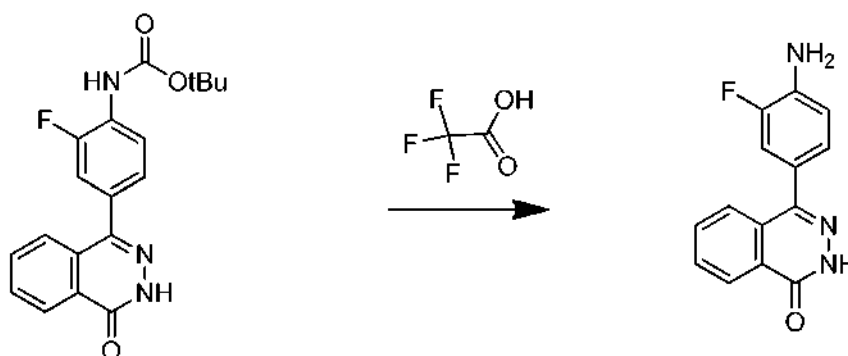


Intermedio 107A: (2-Fluoro-4-(4-oxo-3,4-dihydroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



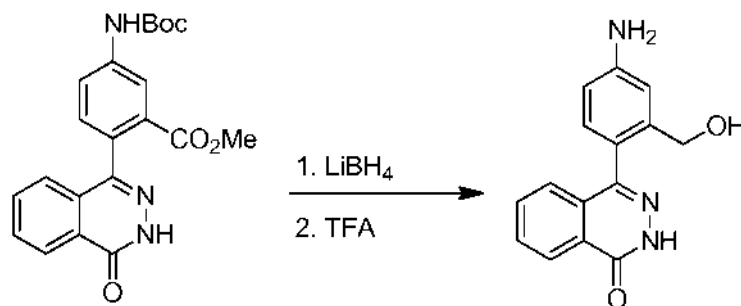
5 A un vial que contenía 4-clorofthalazin-1(2H)-ona (100 mg, 0,554 mmol), ácido (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorofenil)borónico (155 mg, 0,609 mmol) y fosfato potásico tribásico (294 mg, 1,38 mmol), se le añadieron dioxano (1,8 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (3x)), después se trató con Pd(Ph₃P)₄ (32 mg, 0,028 mmol). La mezcla se desgasificó (3x), después el vial se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo de 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar el **Intermedio 107A** en forma de un sólido de color blanco (124 mg, rendimiento del 63 %). EM (IEN) m/z: 356,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,40-8,48 (m, 1H), 8,06 (t, J=8,36 Hz, 1H), 7,86-7,96 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); RMN ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -129,38 (s, 1F).

15 **Intermedio 107:**



20 A una suspensión del **Intermedio 107A** (123 mg, 0,346 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió TFA (2 ml). La solución resultante de color amarillo se agitó a ta durante 1,25 h, después se concentró para proporcionar el **Intermedio 107** (128 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 256,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,39-8,46 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 3H), 7,25 (dd, J=1,98, 11,88 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=1,98, 8,14 Hz, 1H), 6,94- 7,04 (m, 1H).

25 **Intermedio 108:** 4-(4-Amino-2-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1(2H)-ona

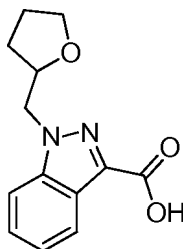


30 A una solución del **Intermedio 106C** (220 mg, 0,556 mmol) en THF (1 ml) se le añadió borohidruro de litio 2,0 M (en THF) (0,684 ml, 1,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-90 %/Hex) para proporcionar (3-(hidroximetil)-4-(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (88 mg, rendimiento del 59 %). El material se agitó con TFA (1 ml) y DCM (1 ml) durante 30 min, después se

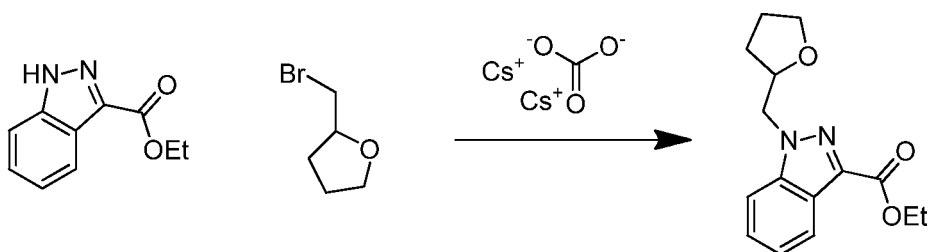
concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-20 %/DCM) para proporcionar el **Intermedio 108** (88 mg, rendimiento del 59 %). EM (IEN) m/z : 268,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 - 8,36 (m, 1H), 7,83 (quin d, $J=7,3, 1,5$ Hz, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (dd, $J=7,9, 2,6$ Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H).

5

Intermedio 109: ácido 1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



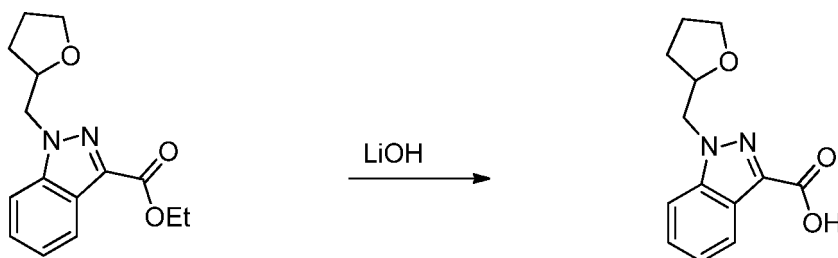
10 **Intermedio 109A**: 1-((Tetrahidrofurano-2-il)metil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo



15 A un vial que contenía 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron 2-(bromometil)tetrahidrofurano (226 mg, 1,37 mmol) y Cs₂CO₃ (514 mg, 1,58 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se trató con 10 % LiCl y salmuera, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % EtOAc/Hex) para proporcionar el **Intermedio 109A** (199 mg, rendimiento del 69 %). EM(IEP) m/z : 275,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (dt, $J= 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,41 (ddd, $J= 8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J= 8,1, 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 4H), 4,40 (cd, $J=6,3, 4,5$ Hz, 1H), 3,81 - 3,63 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,64 (m, 3H), 1,48 (t, $J= 7,2$ Hz, 3H).

20

Intermedio 109:

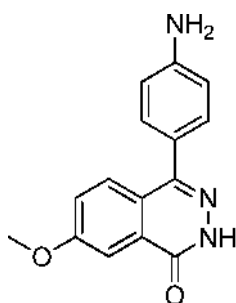


25

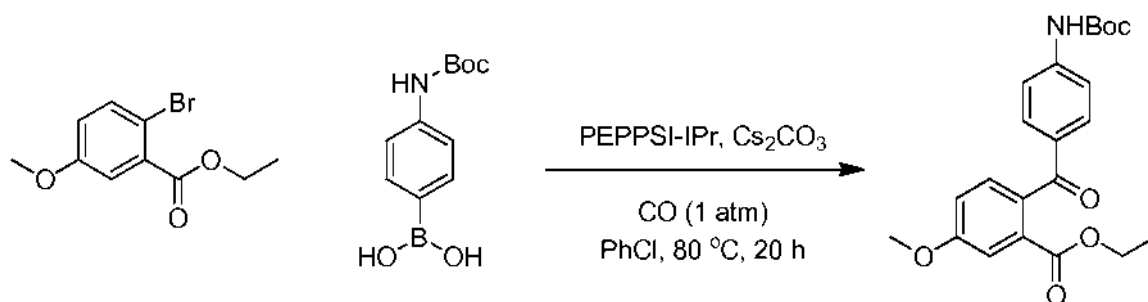
30 A una solución del **Intermedio 109A** (205 mg, 0,747 mmol) en THF (3 ml), se añadió hidróxido de litio 1 M (2,242 ml, 2,242 mmol), se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, a continuación el residuo se recogió en agua y EtOAc, después se acidificó con HCl 1 N. Las fases se separaron, a continuación la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar **Intermedio 109** (175 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. EM(IEP) m/z : 247,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (dt, $J= 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J= 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J= 8,4, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J= 8,1, 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 3,87 - 3,62 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,65 (m, 3H).

35

Intermedio 110: 4-(4-Aminofenil)-7-metoxifitalazin-1(2H)-ona, TFA



Intermedio 110A: 2-(4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)benzoyl)-5-metoxibenzoato de etilo

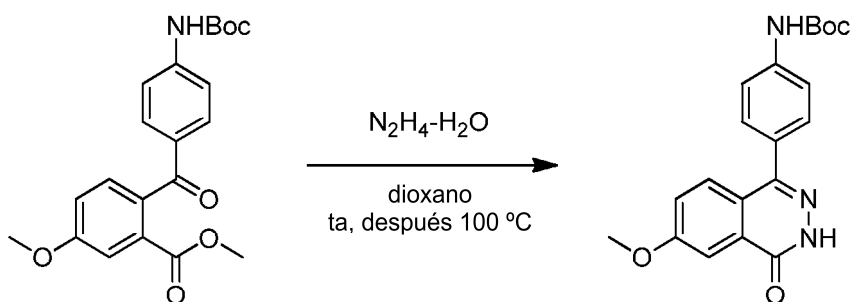


5

Se colocaron ácido (4-((*tert*-butoxicarbonil) amino)fenil)borónico (915 mg, 3,86 mmol), 2-bromo-5-metoxibenzoato de etilo (500 mg, 1,930 mmol), catalizador de PEPPSI-IPR (65,8 mg, 0,096 mmol), y Cs_2CO_3 (1886 mg, 5,79 mmol) en un vial. Se añadió PhCl (10 ml) y el vial se evacuó y se rellenoó con gas CO (3x). La mezcla se calentó con agitación a 80 °C en un globo de CO durante 20 h. La mayoría del PhCl se retiró a presión reducido, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-70 %/Hex) para proporcionar el Intermedio 110A (308 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite de color ámbar, el cual se solidificó tras el reposo. EM (IEN) m/z: 400,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,97 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,98 (t, J=7,2 Hz, 3H).

15

Intermedio 110B: (4-(6-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



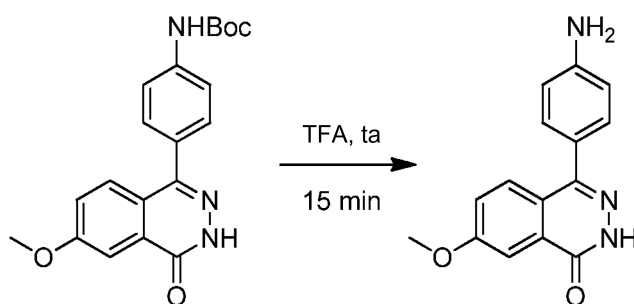
20

Se colocó el **Intermedio 110A** (308 mg, 0,799 mmol) en un vial de presión y se añadieron secuencialmente dioxano (4 ml) e hidrato de hidrazina (0,581 ml, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y después a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3x), salmuera y se secó (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-100 %/Hex) para proporcionar el **Intermedio 110B** (172 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 368,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,69 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

25

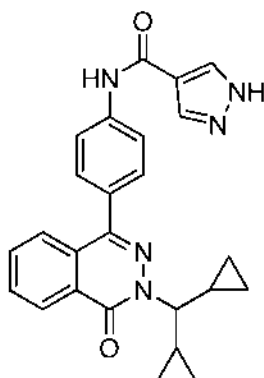
Intermedio 110:

30

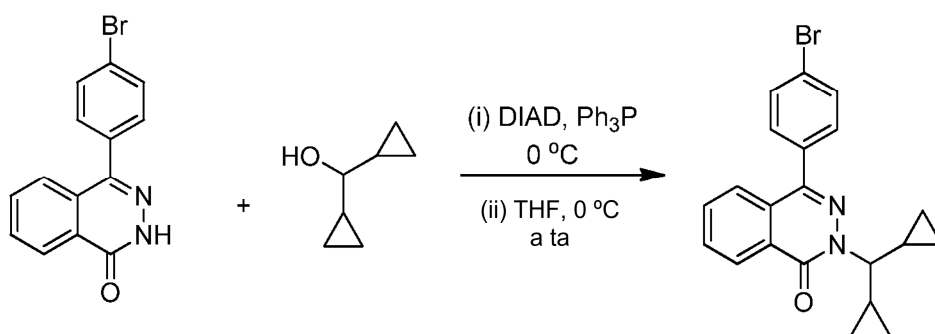


Se disolvió el **Intermedio 110B** (172 mg, 0,468 mmol) en TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se retiró el TFA a presión reducida, el residuo se trituró con Et₂O para dar el Intermedio 110 (171 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 268,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,65 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

Intermedio 111: N-(4-(3-(Diciclopropilmetil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

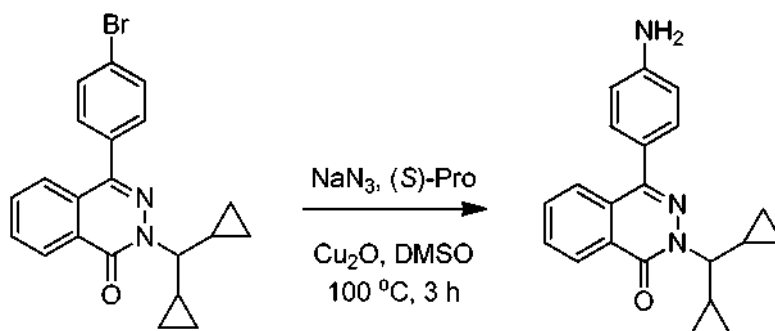


Intermedio 111A: 4-(4-Bromofenil)-2-(diciclopropilmetil)ftalazin-1 (2H)-ona



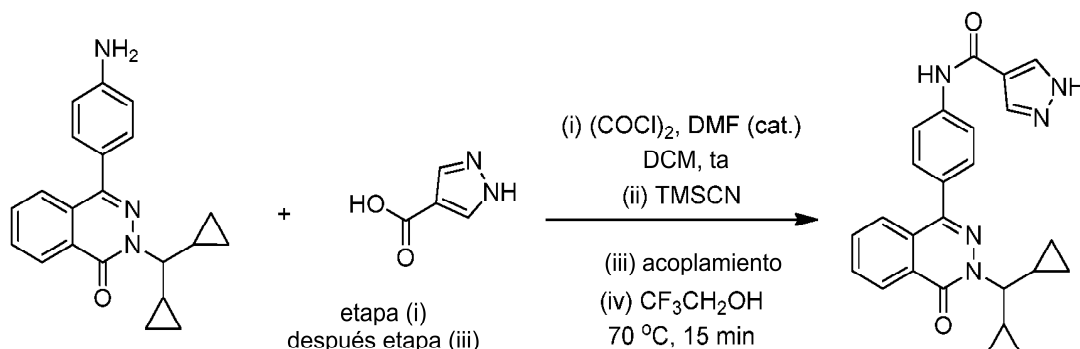
Se disolvió Ph₃P (4,35 g, 16,60 mmol) en THF seco (40 ml) y la mezcla de reacción agitada se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota DIAD (3,23 ml, 16,60 mmol) durante 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min (se formó una suspensión espesa). Después, se añadió una suspensión de 4-(4-bromofenil)ftalazin-1(2H)-ona (2,000 g, 6,64 mmol) y diciclopropilmetanol (0,979 ml, 8,30 mmol) en THF seco (20 ml), y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se interrumpió con MeOH (5 ml), se diluyó con EtOAc (250 ml). Después, se añadió CELITE®, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar 1,396 g (53,2 %) del **Intermedio 111A** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 395,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 - 8,47 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 3H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 3,81 (t, J=9,2 Hz, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,57 - 0,46 (m, 2H), 0,43 - 0,30 (m, 4H).

Intermedio 111B: 4-(4-Aminofenil)-2-(diciclopropilmetil)ftalazin-1(2H)-ona



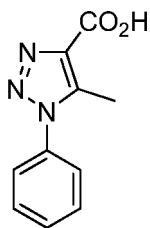
La siguiente reacción se llevó a cabo detrás del escudo de explosión. Se colocaron el **Intermedio 111A** (1,396 g, 3,53 mmol), L-Prolina (0,529 g, 4,59 mmol) y óxido cuproso (0,505 g, 3,53 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió DMSO (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con agitación (3x vacío/Ar), y se añadió azida sódica (0,459 g, 7,06 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo (2x vacío/Ar) y se agitó en Ar a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con NH₄Cl (sat. ac., 10 ml), se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se seapró, se lavó con Na₂CO₃ (ac. sat., 2x50 ml), agua (1x100 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El EtOAc se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el **Intermedio 111B** (0,742 g, rendimiento del 63,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 332,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,81 (m, 3H), 7,34 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,67 (t, J=9,0 Hz, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 2H), 0,55 (dq, J=9,4, 4,9 Hz, 2H), 0,40 - 0,29 (m, 2H), 0,18 (dq, J=9,4, 4,9 Hz, 2H).

Intermedio 111:

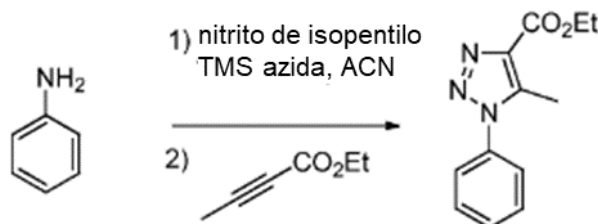


Se suspendió ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,301 g, 2,69 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió una gota de DMF. Después, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (5,60 ml, 11,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta (la mezcla de reacción se volvió homogénea). Después, se retiró el DCM a presión reducida y se usó el cloruro ácido (sólido de color blanco) en la etapa posterior. En un matraz separado, a una solución del intermedio 111B (0,742 g, 2,239 mmol) en THF (20 ml), se añadió cianuro de trimetilsililo (2,99 ml, 22,39 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 10 min y después, se trató con una solución de cloruro de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico obtenido como se describe anteriormente en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, después se añadió trifluoroetanol (10 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 15 min y después se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 0,781 g (82 %) del **Intermedio 111**. EM (IEN) m/z: 426,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,29 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,37 (dd, J=7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 4H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J=9,2 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 0,72 - 0,61 (m, 2H), 0,57 (dq, J=9,5, 4,8 Hz, 2H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,20 (dq, J=9,6, 4,9 Hz, 2H)

Intermedio 112: Ácido 5-metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermedio 112A: 5-Metil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

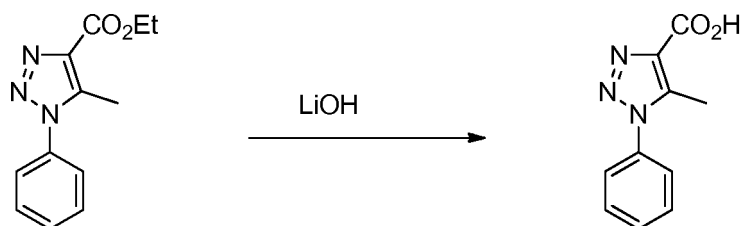


5

A la solución de anilina (0,33 g, 3,54 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de isoamilo (0,524 ml, 3,90 mmol), seguido de azidotrimetilsilano (0,513 ml, 3,90 mmol) gota a gota. Después de 5 min, se retiró el baño de refrigeración, y la reacción se agitó a ta durante 10 min, a continuación se añadió but-2-inoato de etilo (0,795 g, 7,09 mmol), y la reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 20 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró, a continuación el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 112A** (50 mg, rendimiento del 6 %). EM(IEP) m/z : 232,0 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 4,47 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

10

15 **Intermedio 112:**

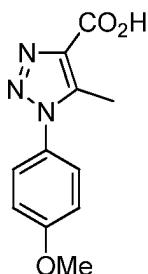


El **Intermedio 112A** (36 mg, 0,16 mmol) se mezcló con hidróxido de litio 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml), se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 112** (26 mg, rendimiento del 82 %). EM(IEP) m/z : 204,1 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,70 - 7,61 (m, 3H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 3H).

20

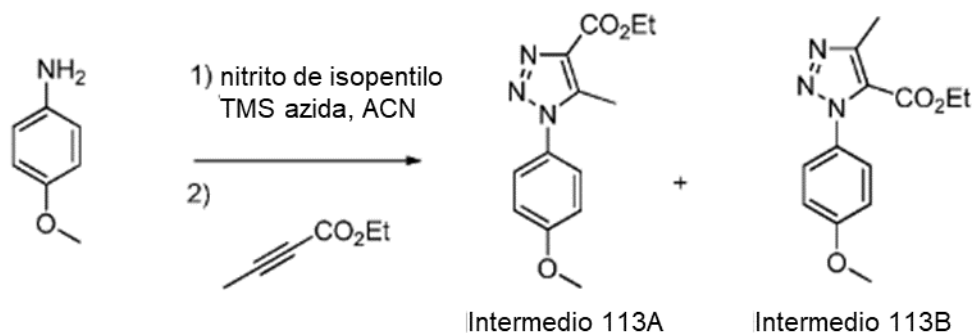
Intermedio 113: Ácido 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

25



Intermedio 113A: 1-(4-Metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

30 **Intermedio 113B:** 1-(4-Metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo

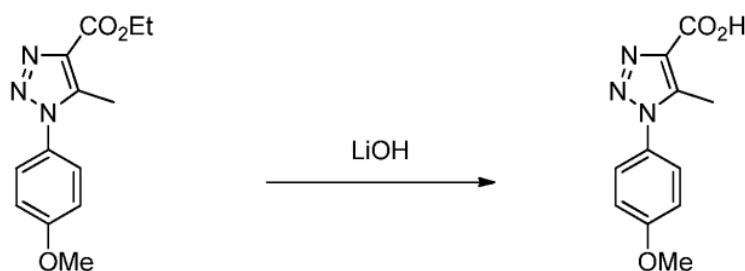


A la solución de 4-metoxianilina (0,31 g, 2,5 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de isoamilo (0,372 ml, 2,77 mmol), seguido de azidotrimetilsilano (0,364 ml, 2,77 mmol) gota a gota. Después de 5 min, se retiró el baño de refrigeración, y la reacción se agitó a ta durante 10 min, a continuación se añadió but-2-inoato de etilo (0,564 g, 5,03 mmol), y la reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 20 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró, a continuación, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 113A** (60 mg, rendimiento del 9 %) y el **Intermedio 113B** (22 mg, rendimiento del 3 %).

Intermedio 113A: EM(IEP) m/z : 262,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,43 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

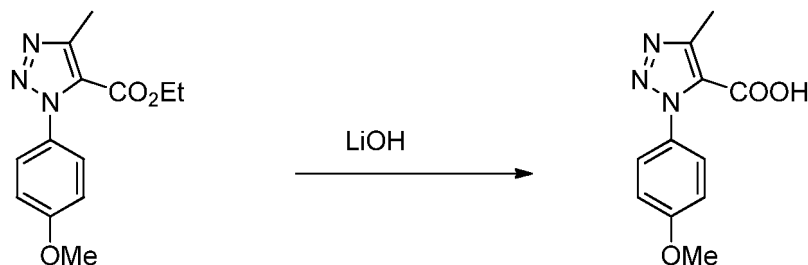
Intermedio 113B: EM (IEP) m/z : 262,2 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 4,27 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 113:



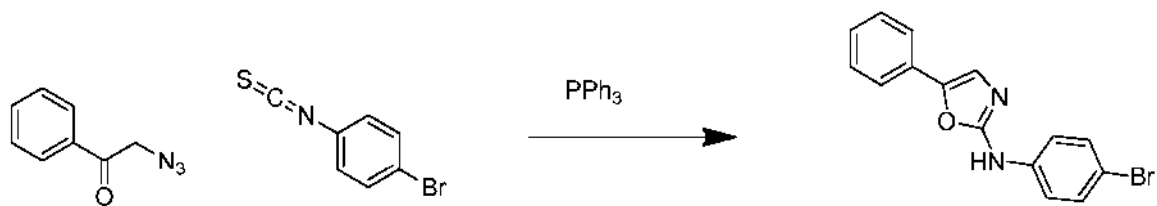
El **Intermedio 113A** (60 mg, 0,23 mmol) se mezcló con hidróxido de litio 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Intermedio 113** (48 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEP) m/z : 234,0 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Intermedio 114: Ácido 1-(4-Metoxifenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



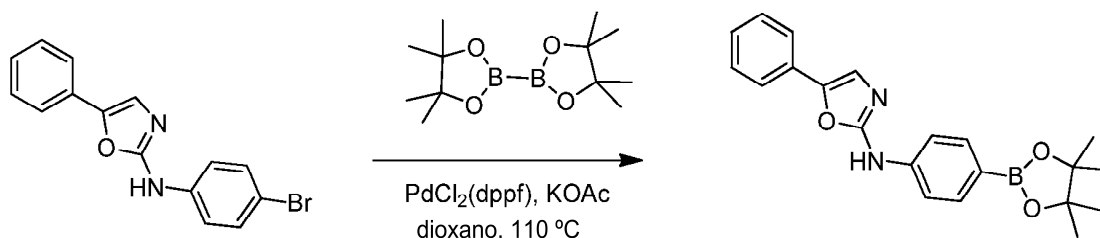
El **Intermedio 113B** (22 mg, 0,084 mmol) se mezcló con hidróxido de litio 1 M (0,2 ml, 0,2 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con TFA. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % MeOH/DCM) para proporcionar el **Intermedio 114**. EM(IEP) m/z : 234,0 (M+H)⁺; RMN¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,45 - 7,24 (m, 2H), 7,08 - 6,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 73 A: N-(4-Bromofenil)-5-feniloxazol-2-amina



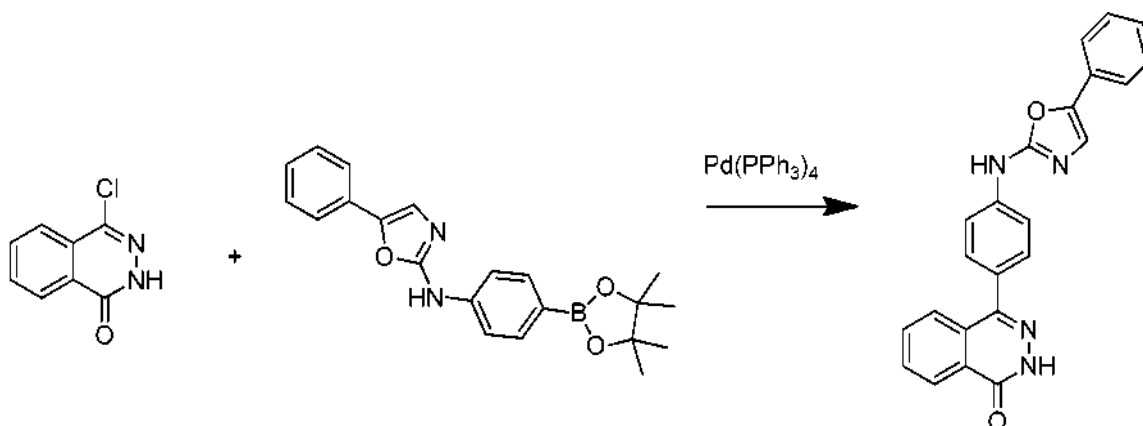
5 A una solución de 2-azido-1-feniletanona (Angew. Chem. Int. Ed., 46:4489-4491 (2007)) (126 mg, 0,782 mmol) y 1-bromo-4-isotiocianatobenceno (167 mg, 0,782 mmol) en dioxano (4 ml) a 80 °C, se le añadió trifenilfosfina (205 mg, 0,782 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró. El sólido se recristalizó a partir de CH₃Cl caliente (~5 ml). El precipitado se suspendió en EtOAc (~3 ml), se filtró y se recogió para proporcionar 134 mg (54 %) del **Ejemplo 73A** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 315,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,26 (dt, J=7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H).

Ejemplo 73B: 5-Fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazol-2-amina

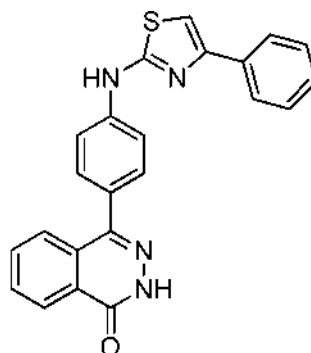
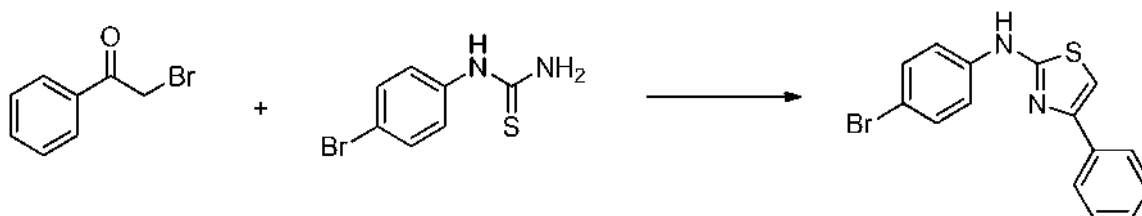


15 A un vial que contenía el Ejemplo 73A (136 mg, 0,432 mmol), bis(pinacolato)diboro (164 mg, 0,647 mmol) y acetato potásico (127 mg, 1,30 mmol), se le añadió dioxano (2 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (3x)). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (17,6 mg, 0,022 mmol), después la mezcla se desgasificó (2x), después se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₃) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo de 0 al 50 %/hexanos) para proporcionar 122 mg (78 %) del **Ejemplo 73B** en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 363,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 1,35 (s, 12H).

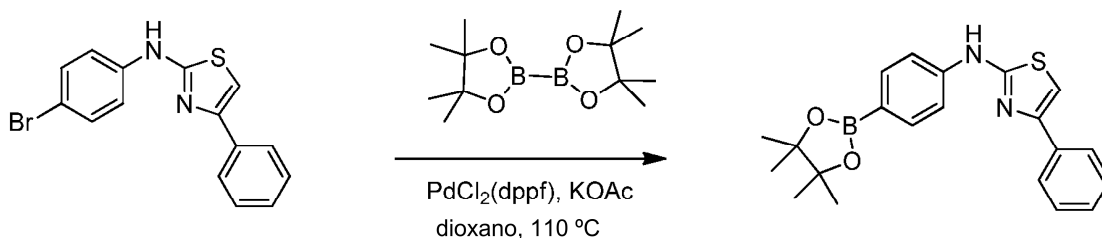
Ejemplo 73:



30 A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (36,7 mg, 0,203 mmol), **Ejemplo 73B** (67 mg, 0,185 mmol) y fosfato potásico (98 mg, 0,46 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió Pd(PPh₃)₄ (10,7 mg, 9,25 μmol). La mezcla se desgasificó (3x), después el vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 25 min. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 9,7 mg (11 %) del **Ejemplo 73**. EM (IEN) m/z: 381,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,62 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 1H); HPLC TR = 8,99 min (Método A), 8,46 min (Método B).

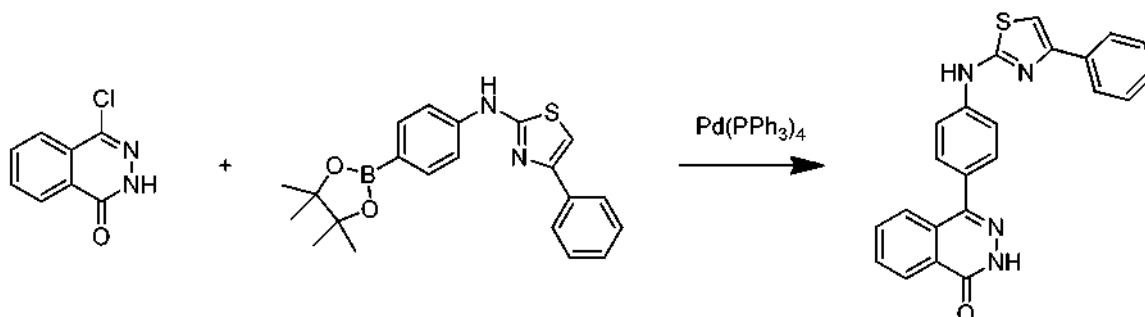
Ejemplo 74: 4-(4-((4-Feniltiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1 (2H)-ona5 **Ejemplo 74A:** *N*-(4-Bromofenil)-4-feniltiazol-2-amina

10 Se mezclaron 2-bromo-1-feniletanona (105 mg, 0,528 mmol) y 1-(4-bromofenil)tiourea (122 mg, 0,528 mmol) en glicerol (5 ml) y se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar 165 mg (94 %) del **Ejemplo 74A**. EM (IEN) m/z: 331,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H).

15 **Ejemplo 74B:** 4-Fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)thiazol-2-amina

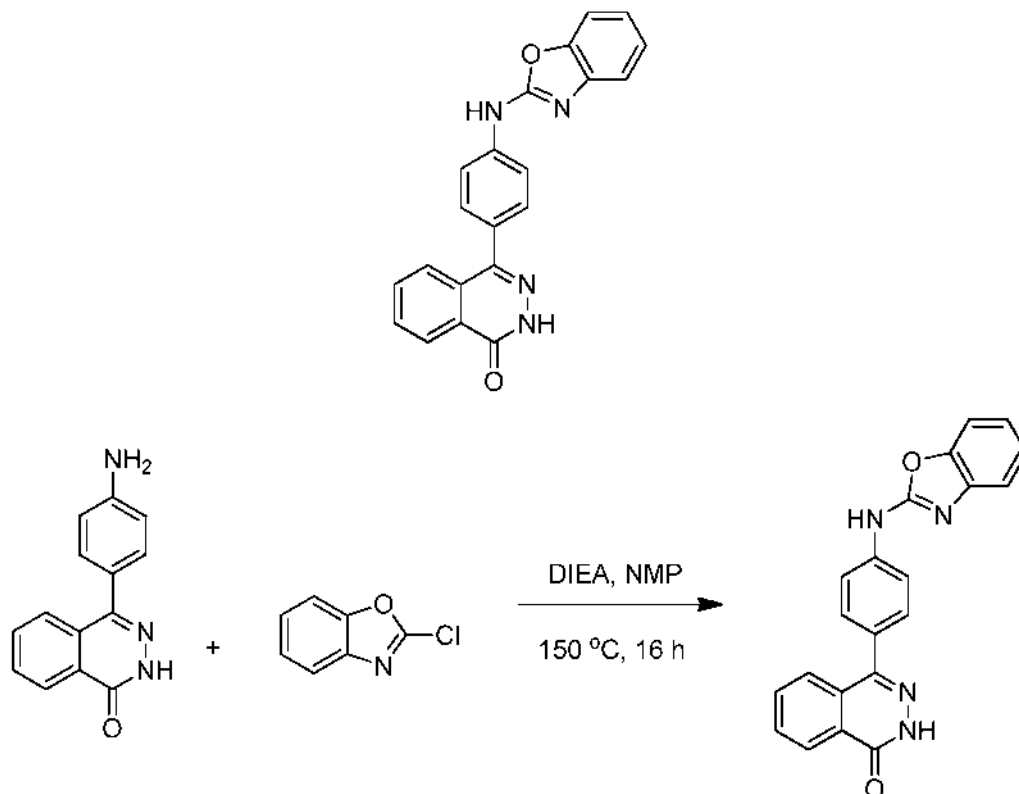
20 A una mezcla del **Ejemplo 74A** (160 mg, 0,483 mmol), bis(pinacolato)diboro (147 mg, 0,580 mmol) y acetato potásico (142 mg, 1,45 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (10,6 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), se cerró herméticamente en un vial y se calentó a 110 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida para proporcionar 130 mg (71 %) del **Ejemplo 74B**. EM (IEN) m/z: 379,0 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 74:

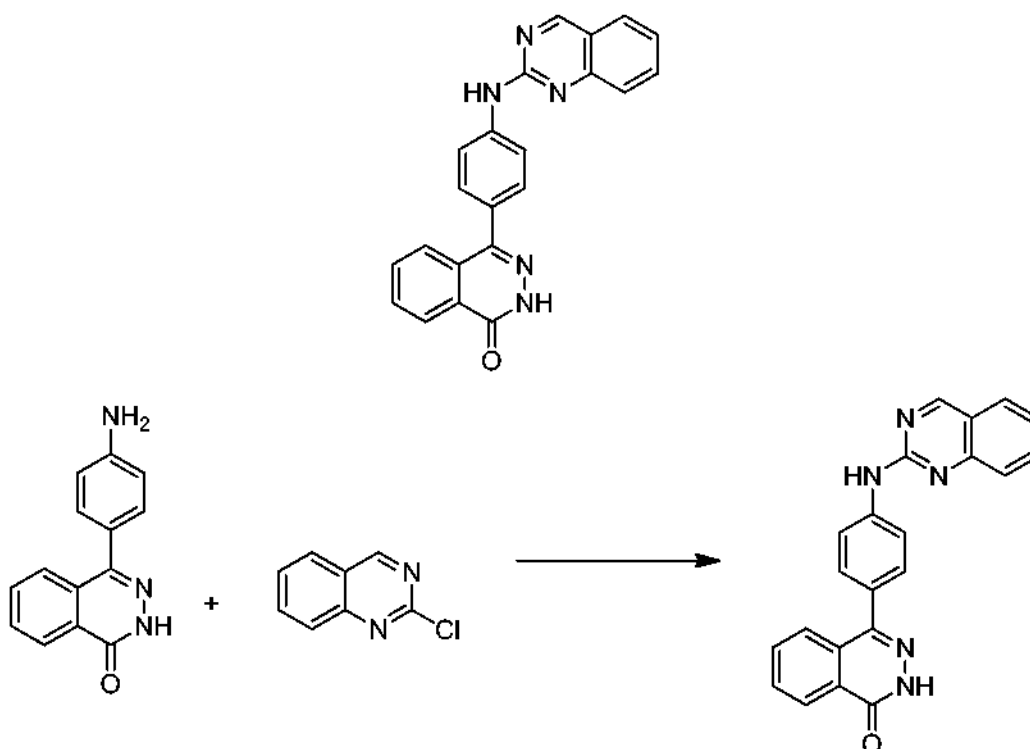
A 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (18 mg, 0,10 mmol), **Ejemplo 74B** (45,2 mg, 0,120 mmol) y fosfato potásico (53 mg, 0,25 mmol), se le añadieron dioxano (3 ml) y agua (0,33 ml). La mezcla se desgasificó (se evacuó y se lavó abundantemente con Ar (5x)). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (5,8 mg, 5,0 μmol), después la mezcla se desgasificó (2x). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se concentró, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,0 mg (3,9 %) del **Ejemplo 74**. EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,01 - 7,86 (m, 6H), 7,81 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 1H); HPLC TR = 1,85 min (Método E), 1,90 min (Método F).

Ejemplo 75: 4-(4-(Benzo[d]oxazol-2-ilamino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona



15 Se disolvieron el **Intermedio 3** (35 mg, 0,100 mmol), 2-clorobenzo[d]oxazol (0,015 ml, 0,130 mmol) y DIEA (0,087 ml, 0,498 mmol) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un vial tapado a 150 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5,0 mg (14 %) del **Ejemplo 75**. EM (IEN) m/z: 355,05 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,83 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J=16,6, 7,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H); HPLC TR = 1,58 min (Método E), 1,64 min (Método F).

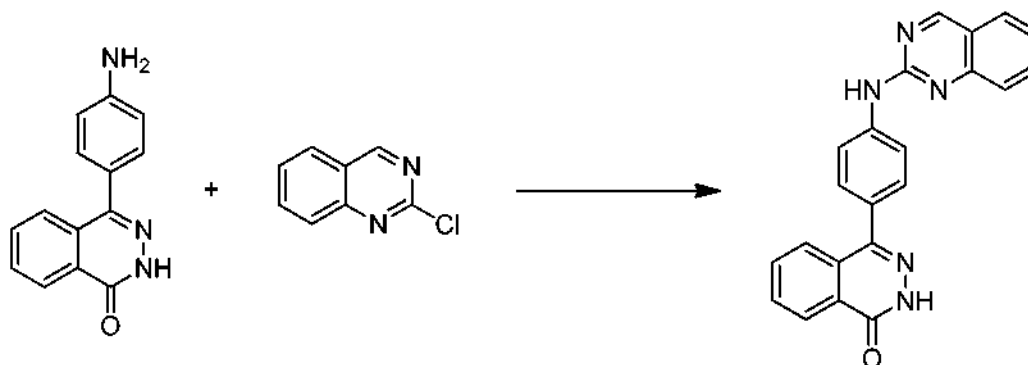
Ejemplo 78: 4-{4-[(Quinazolin-2-il)amino]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Ejemplo 75**, se hizo reaccionar el **Intermedio 3** (35 mg, 0,100 mmol) con 2-cloroquinazolina a 150 °C durante 40 h para proporcionar 4,1 mg (8,6 %) del **Ejemplo 78**. EM (IEN) m/z: 366,2 (M+H)⁺; RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,96 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J=1.3 Hz, 1H); HPLC TR = 1,45 min (Método E), 1,70 min (Método F).

Ejemplo 79: 4-(4-(Quinazolin-2-ilamino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona, TFA

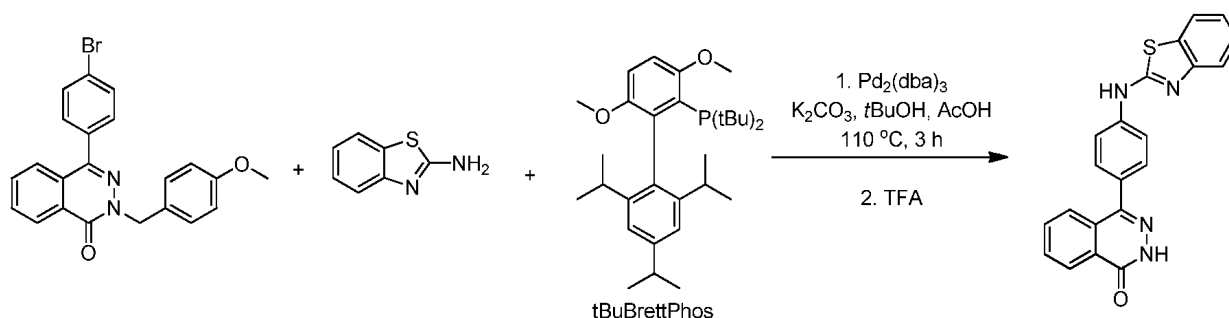
10



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Ejemplo 76**, el acoplamiento de 4-cloroftalazin-1(2H)-ona (25 mg, 0,14 mmol) y el **Intermedio 12** (60,0 mg, 0,152 mmol) proporcionó 2,5 mg (4,3 %) del **Ejemplo 79**. EM (IEN) m/z: 413,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 1H), 8,01 - 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 3H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J=8,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,12 (t, J=8,5 Hz, 2H); HPLC TR = 1,67 min (Método E), 1,67 min (Método F).

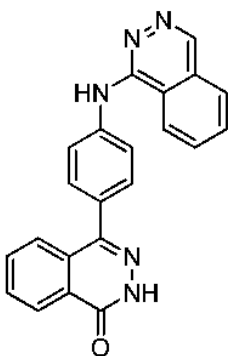
Ejemplo 84

20



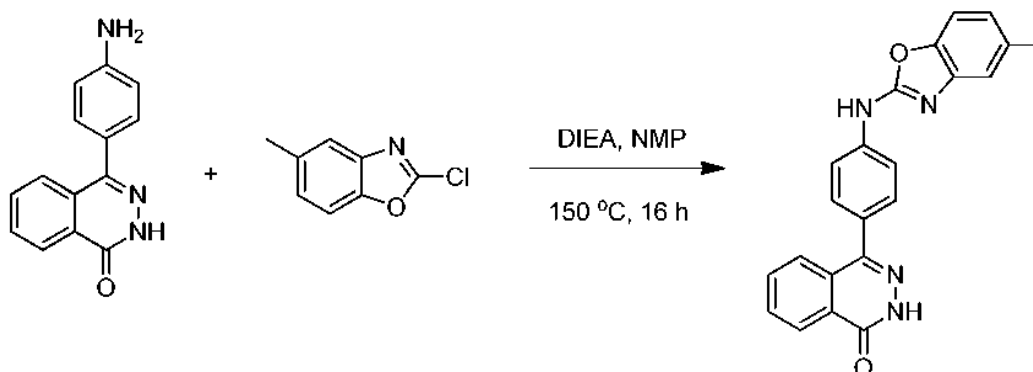
Se añadieron el **Intermedio 13** (50 mg, 0,12 mmol), benzo[d]thiazol-2-amina (17,8 mg, 0,119 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,6 mg, 0,016 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,3 mg, 3,6 μmol) y K₂CO₃ (23 mg, 0,17 mmol) en un vial de presión. La mezcla de reacción se desgasificó (3x vacío/Ar), y después se añadieron tBuOH (1 ml) y AcOH (1 gota). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, se tapó y se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)fenil)-2-(4-metoxibenzil)ftalazin-1(2H)-ona (45,9 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 491,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,99 (d, J=1,9 Hz, 2H), 7,92 (d, J=3,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 3H), 7,35 (d, J=6,2 Hz, 3H), 7,19 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,32 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H). El residuo se disolvió en TFA (3 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,3 mg (6 %) del **Ejemplo 84**. EM (IEN) m/z: 371,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J=7,6 Hz, 1H); HPLC TR = 1,68 min (Método E), 1,84 min (Método F).

Ejemplo 85: 4-(4-(Ftalazin-1-ilamino)fenil)ftalazin-1 (2H)-ona



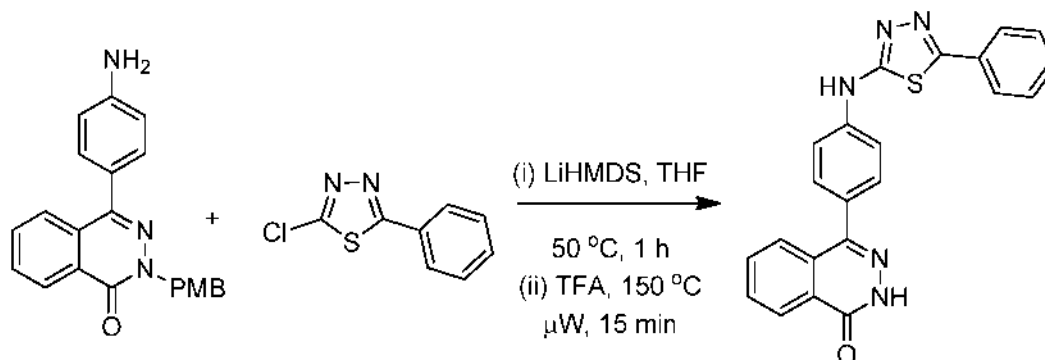
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Ejemplo 84**, el **Intermedio 13** (50 mg, 0,12 mmol) y 1-clorofthalazina (25,3 mg, 0,154 mmol) proporcionaron después del acoplamiento y la desprotección, 6,6 mg (40 %) del **Ejemplo 85**. EM (IEN) m/z: 366,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 8,03 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2H); HPLC TR = 1,07 min (Método E), 1,40 min (Método F).

Ejemplo 86: 4-{4-[(5-Metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]fenil}-1,2-dihydroftalazin-1-ona



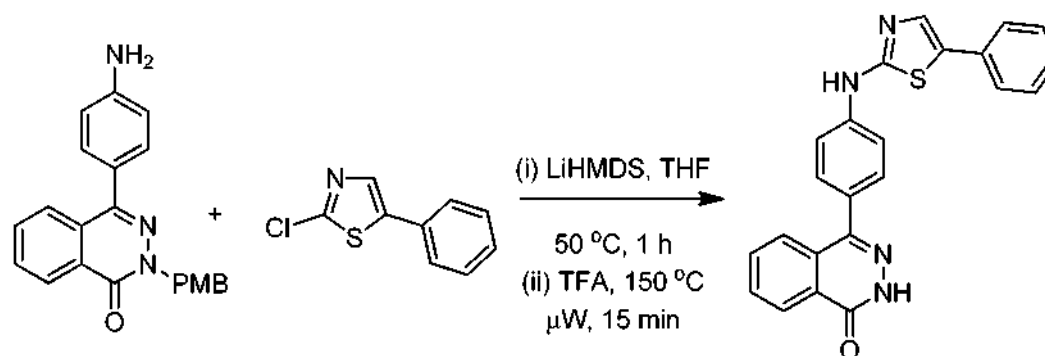
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Ejemplo 76**, el acoplamiento de 2-cloro-5-metilbenzo[d]oxazol (25,05 mg, 0,149 mmol) y el Intermedio 12 (35 mg, 0,10 mmol) proporcionó 6,8 mg (18 %) del **Ejemplo 86**. EM (IEN) m/z: 469,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (s a, 1H), 8,34 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); HPLC TR = 1,75 min (Método E), 1,81 min (Método F).

Ejemplo 87: 4-(4-((5 -Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1 (2H)-ona



Se disolvieron el **Intermedio 14** (50 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (33 mg, 0,17 mmol) en THF seco (2 ml). Después, se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF) (0,364 ml, 0,364 mmol) a la mezcla de reacción agitada. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con MeOH (1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en TFA (3 ml) y se agitó a 150 °C durante 15 min en irradiación de microondas. Se evaporó TFA, después el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 14,1 mg (25 %) del **Ejemplo 87**. EM (IEN) m/z: 498,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s, 1H), 10,79 (s a, 1H), 8,35 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 4H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 3H); HPLC TR = 1,67 min (Método E), 1,68 min (Método F).

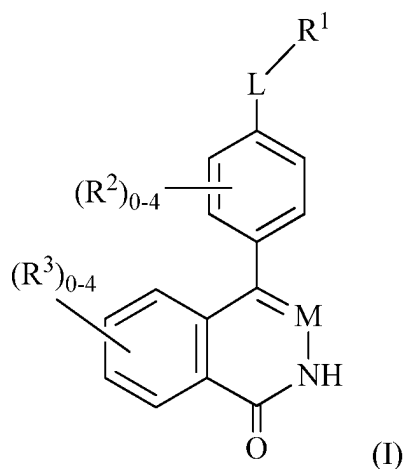
Ejemplo 88: 4-(4-((5-Feniltiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del **Ejemplo 87**, el acoplamiento del **Intermedio 14** (40 mg, 0,112 mmol) y 2-cloro-5-feniltiazol (26,3 mg, 0,134 mmol), proporcionó después de la desprotección del TFA y la purificación por HPLC, 1,3 mg (3 %) en el **Ejemplo 88**. EM (IEN) m/z: 397,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (s a, 1H), 10,59 (s a, 1H), 8,34 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,7 Hz, 4H), 7,40 (t, J=1,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H); HPLC TR = 1,74 min (Método E), 1,95 min (Método F).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

M es N;

10 L es $-NR^6$;

R^1 es un heterociclo de 4 a 15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y $S(O)_p$; en donde dicho carbociclo y heterociclo está sustituido con 1-4 R^7 ;

15 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, carbociclo y heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

20 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, carbociclo y heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

25 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ;

R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, $=O$, NO_2 , halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN , OH , CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nCONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -carbociclo, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-NHCO$ -carbociclo, $-NHCO$ -heterociclo, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^8 , O y $S(O)_p$, en donde dichos alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

30 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-(CH_2)_n-C(O)alquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)heterociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -carbociclo, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -heterociclo, $-(CH_2)_n-SO_2alquilo$, $-(CH_2)_n-SO_2carbociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

35 como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;

40 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, OH , NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO (alquilo C_{1-4}), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -carbociclo, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-O(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CR^{10}R^{10})_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

45 R^{10} se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_nOH$, CO (alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONH$ -alqueno C_{1-4} - CO_2 (alquilo C_{1-4}), C_{1-4} alqueno- CO_2 (alquilo C_{1-4}), R^c , CO_2R^c y $CONHR^c$; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alqueno y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

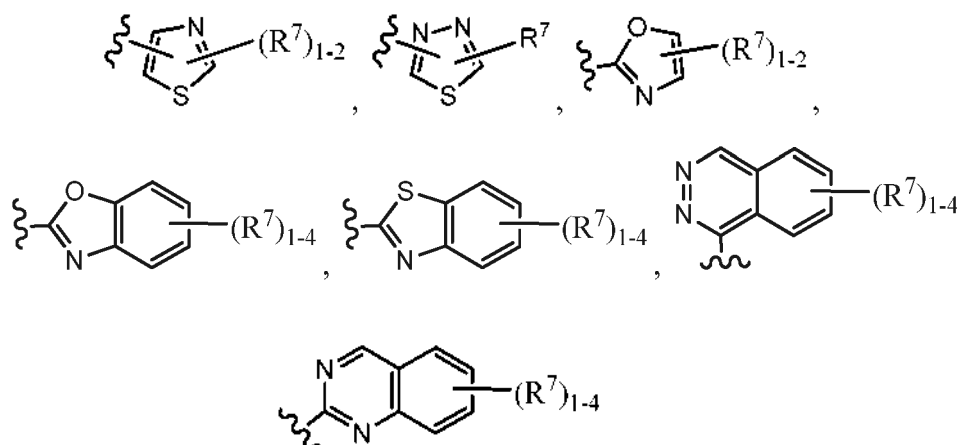
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquileno C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquileno C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquileno C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquileno C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;
 5 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d;
 R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;
 10 n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

15 L es -NR⁶-; y
 R¹ es heteroarilo sustituido con 1-4 R⁷;
 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

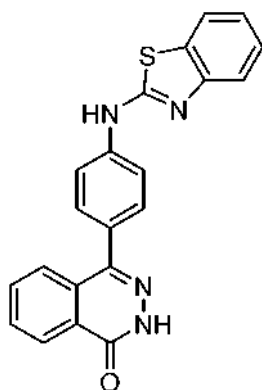
25 L es -NR⁶-; y
 R¹ se selecciona entre



4. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

35 4-(4-((5-Feniloxazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-((4-Feniltiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(4-(Benzo[d]oxazol-2-ilamino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-{4-[(Quinazolin-2-il)amino]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona, TFA;
 4-(4-(Quinazolin-2-ilamino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona, TFA;

40



4-(4-(Ftalazin-1-ilamino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-{4-[(5-Metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]fenil}-1,2-dihidroftalazin-1-ona;
 4-(4-((5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona; y
 4-(4-((5-Feniltiazol-2-il)amino)fenil)ftalazin-1(2H)-ona.

- 5
5. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en terapia.
- 15
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos asociados a la actividad anómala de la quinasa Rho, en donde dicho trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmunitario.
- 20
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, cardiopatía vascular periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.
- 25
9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho trastorno relacionado con la musculatura lisa se selecciona entre el grupo que consiste en glaucoma, disfunción eréctil y asma bronquial.
10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable y esclerosis sistémica.