(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 426 482**

(51) Int. CI.:

C07D 231/56	(2006.01)	***A61K 31/454***	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)	***C07D 401/12***	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)	***C07D 405/12***	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	***C07D 409/12***	(2006.01)
A61K 31/423	(2006.01)	***C07D 413/12***	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	***C07D 417/12***	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)	***C07D 491/10***	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	***C07D 495/04***	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2006 E 06712507 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1847532**

(54) Título: **Inhibidor de IGF-1R**

(30) Prioridad:

27.01.2005 JP 2005020158

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2013

(73) Titular/es:

KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo, JP

(72) Inventor/es:

KANDA, YUTAKA;
ANDO, HIROMI;
KAWASHIMA, KEIKO;
SUGITA, TAKAMASA;
SUZUKI, MASAYO;
TAGAYA, HISASHI;
NAKAZATO, TOMOYUKI;
YAMASHITA, YOSHINORI;
TAKAHASHI, TAKESHI;
NARA, SHINJI y
NAKAMURA, HIROAKI

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

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

Inhibidor de IGF-1R

Campo técnico

La presente invención se refiere a un inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R) que comprende, como principio activo, un derivado de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica antecedente

IGF-1R es un receptor tirosina cinasa que tiene una estructura extremadamente similar a la de un receptor de insulina y es un heterotetrámero que consiste en 2 subunidades α extracelulares y 2 subunidades β transmembrana [EMBO Journal, vol. 5, pág. 2503 (1986); Annual Review of Biochemistry, vol. 69, pág. 373 (2000)]. Mediante la unión de factor de crecimiento similar a insulina 1 ó 2, que es un ligando de IGF-1R, a sus subunidades α, las subunidades β que tienen dominio cinasa se activan y se provoca así la activación de IGF-1R. El IGF-1R activado fosforila muchos sustratos proximales importantes tales como sustrato del receptor de insulina 1 ó 2, y activa Akt, que es una serina treonina cinasa, mediante fosfatidilinositol-3 cinasa o activa proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) [Endocrinology, vol. 142, pág. 1073 (2001)]. Se conoce que una ruta de señalización de Akt o MAPK desempeña un papel importante en la transformación, proliferación, supervivencia, infiltración y transferencia de células [Current Cancer Drug Targets, vol. 4, pág. 235 (2004); y Molecular Pathology, vol. 54, pág. 149 (2001)]. Además, se conoce que las señales enviadas desde IGF-1R protegen a las células cancerosas del efecto de destrucción de células por quimioterapia o actinoterapia y se cree que son un factor importante de tolerancia farmacológica [Breast Cancer Research and Treatment, vol. 56, pág.1 (1999); Cancer Research, vol. 57, pág. 3079 (1997)]. Por tanto, bloquear estas rutas de señalización se considera un método eficaz para el tratamiento de cáncer.

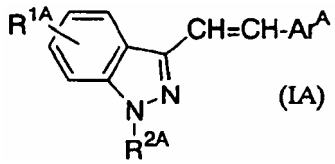
En muchas células cancerosas (tal como cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer hepático, melanoma, tumor cerebral, mieloma múltiple y leucemia), se conoce que se observa un aumento de la expresión de IGF-1R o activación de IGF-1R [Endocrine Reviews, vol. 21, pág. 215 (2000); Nature Reviews Cancer, vol. 4, pág. 505 (2004)]. Además, en casos poco frecuentes, también se conoce la amplificación de cromosomas, en los que existe IGF-1R, en cáncer de mama o melanoma [Genes Chromosomes Cancer, vol. 11, pág. 63 (1994)].

Por tanto, se cree que IGF-1R es una diana eficaz para el tratamiento de cáncer y se cree que el inhibidor de IGF-1R es un agente terapéutico útil para diversos cánceres.

Hasta ahora, se ha conocido ampliamente la estaurosporina como un inhibidor de cinasa [Biochemical & Biophysical Research Communications, vol. 135, pág. 397 (1986)]. Sin embargo, la estaurosporina inhibe de manera no selectiva demasiada cinasa y por tanto, cuando se administra, conduce a animales tales como ratones a la muerte. Por otro lado, se ha notificado que imatinib desarrollado como un inhibidor de cinasa selectivo muestra una toxicidad baja y un efecto clínico elevado en pacientes con leucemia crónica inhibiendo selectivamente Abl (Ableson) cinasa [New England Journal of Medicine, vol. 345, pág. 645 (2002)].

Como inhibidor de IGF-1R, se conocen un derivado de pirimidina (documentos WO03/018021, WO03/018022, WO04/080980), un derivado de pirrolopirimidina (documentos WO04/043962, WO02/92599), un derivado de urea cíclico (documento WO04/070050), un derivado de 1-feniltetrahidronaftaleno (documento WO04/065996) y similares. Además, como derivado de indazol, se han conocido diversos compuestos.

En el documento de patente 1, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula (IA):

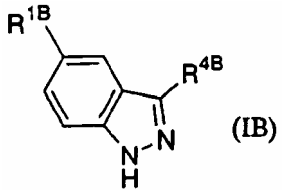


(IA)

{en la que R^{1A} representa un átomo de hidrógeno, nitro, $NR^{1A1}R^{1A2}$ [en el que R^{1A1} y R^{1A2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alcanoílo inferior (el número de carbonos en el alcanoílo inferior es de 1 a 6) o similares] o similares, R^{2A} representa un átomo de hidrógeno o similares, Ar^A representa piridilo, 2-oxocromenilo sustituido o no sustituido [el 2-oxocromenilo está unido a etenilo (-CH=CH-) en su anillo de benceno y el/los sustituyente(s) en el 2-oxocromenilo es/son alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono], fenilo o fenilo sustituido [los sustituyentes Q^{1A}, Q^{2A} y Q^{3A} en el fenilo sustituido pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, nitroso, carboxilo, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, alcoxilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, $NR^{3A1}R^{3A2}$ (en el que R^{3A1} y R^{3A2} tienen los mismos significados que R^{1A1} y R^{1A2} definidos anteriormente, respectivamente) u $O(CH_2)_{nA}NR^{3A3}R^{3A4}$ (en el que nA representa un número entero de 1 a 6 y R^{3A3} y R^{3A4} tienen los mismos significados que R^{1A1} y R^{1A2} definidos anteriormente, respectivamente), o dos cualquiera de los grupos Q^{1A}, Q^{2A} y Q^{3A} se combinan entre sí para formar -$O(CR^{3A5}R^{3A6})$O- (en el que dos átomos de oxígeno terminales se unen al grupo fenilo en los átomos de carbono adyacentes en el grupo fenilo y R^{3A5} y R^{3A6} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o R^{3A5} y R^{3A6} se combinan entre sí para formar alquileno que tiene 4 ó 5 átomos de carbono), siempre que Q^{1A}, Q^{2A} y Q^{3A} que son los sustituyentes en el fenilo sustituido no sean simultáneamente átomos de hidrógeno]}.

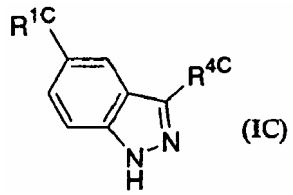
En el documento de patente 2, se da a conocer un compuesto que tiene actividad supresora sobre la diferenciación celular representado por la fórmula (IB):



(IB)

[en la que R^{4B} representa CH=CH-R^{4B1} (en el que R^{4B1} representa alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o similares) y R^{1B} representa alquilo, arilo, CH=CH-R^{1B1} (en el que R^{1B1} representa arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o similares)].

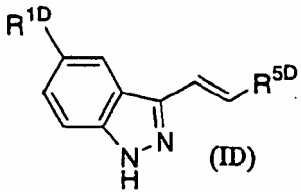
En los documentos de patente 3 y 4, se da a conocer un compuesto que tiene actividad inhibidora frente a cinasa c-jun N-terminal (JNK) representado por la fórmula (IC):



(IC)

[en la que R^{4C} representa CH=CH-R^{4C1} (en el que R^{4C1} representa arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o similares) y R^{1C} representa halógeno, hidroxilo, amino o similares]. Además, se conoce un agente terapéutico para enfermedades asociadas con amianto que comprende, como principio activo, un compuesto del documento de patente 3 ó 4 (documento WO2005/046594).

En el documento de patente 5, se da a conocer un compuesto que tiene actividad inhibidora frente a JNK representado por la fórmula (ID):

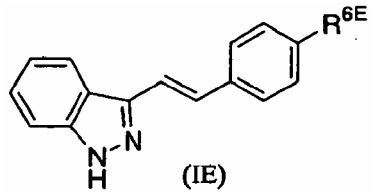


(ID)

[en la que R^{1D} representa un átomo de hidrógeno, $NR^{1D1}R^{1D2}$ (en el que R^{1D1} y R^{1D2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alcanoílo inferior sustituido o no sustituido, o similares) o similares, y R^{5D} representa arilo sustituido o no sustituido o similares].

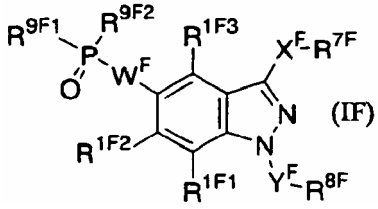
Además, en el documento de patente 6, se da a conocer un derivado de indazol que tiene actividad inhibidora frente a JNK.

En el documento no de patente 1, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula (IE):



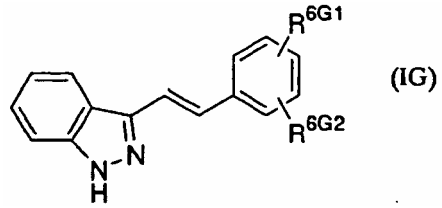
(en la que R^{6E} representa metoxilo o nitro).

En el documento de patente 7, se da a conocer un compuesto representado por la fórmula (IF):



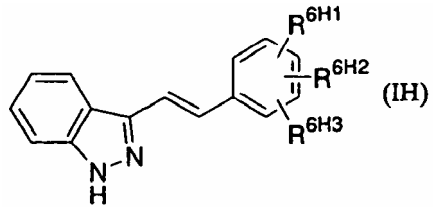
[en la que W^F representa un enlace o similar, X^F representa un enlace sencillo, C=O o similares, Y^F representa un enlace sencillo, C=O o similares, R^{7F} representa un átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o similares, R^{8F} representa un átomo de hidrógeno o similares, R^{1F1}, R^{1F2} y R^{1F3}, que pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno o similares y R^{11F1} y R^{11F2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o similares].

En el documento de patente 8, se da a conocer un compuesto útil como agente antitumoral representado por la fórmula (IG):



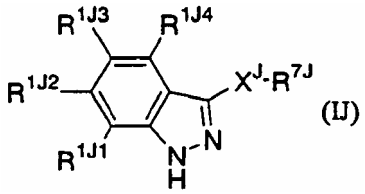
[en la que R^{6G1} representa $CONR^{10G1}R^{10G2}$ (en el que R^{10G1} y R^{10G2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o similares) o similares, R^{6G2} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido o similares].

En el documento de patente 9, se da a conocer un compuesto que tiene actividad inhibidora frente a proteína cinasa representado por la fórmula (IH):



[en la que R^{6H1}, R^{6H2} y R^{6H3} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa OR^{11H} (en el que R^{11H} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o similares) o similares].

En el documento de patente 10, se da a conocer un inhibidor de tirosina cinasa similar a Fms 3 (Flt-3) que comprende, como principio activo, un compuesto representado por la fórmula (IJ):



[en la que X^J representa $(CH_2)_{nJ1}CH=CH(CH_2)_{nJ2}$ (en el que nJ1 y nJ2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un número entero de 0 a 4) o similares, R^{7J} representa arilo sustituido o no sustituido, o similares, R^{1J1}, R^{1J2}, R^{1J3} y R^{1J4} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa $NR^{12J1}R^{12J2}$ (en el que R^{12J1} y R^{12J2} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o similares) o similares].

[Documento de patente 1] solicitud de patente japonesa no examinada publicada n.º 32059/1990

[Documento de patente 2] documento WO01/53268

[Documento de patente 3] documento WO02/10137

[Documento de patente 4] documento WO2004/094388

[Documento de patente 5] documento WO2004/050088

[Documento de patente 6] documento WO03/101968

[Documento de patente 7] documento WO2005/0137171

[Documento de patente 8] documento WO2005/012257

[Documento de patente 9] documento WO2005/012258

[Documento de patente 10] documento WO2005/094823

[Documento no de patente 1] Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, vol. 7, pág. 957-959, 1978

Divulgación de la invención

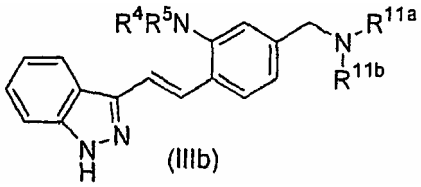
Problemas que se resuelven mediante la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de IGF-1R que comprende, como principio activo, un derivado de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (26).

1. Un derivado de indazol representado por la fórmula (IIIb):



en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa $-C(=O)R^{6d}$ (en el que R^{6d} representa un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido), y

R^{11a} y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R^{11a} y R^{11b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, y

en los que (1) los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido y el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (A),

(2) los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B), y

(3) los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (C);

consistiendo el grupo A en

(1-a) halógeno;

(1-b) hidroxilo;

(1-c) alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo);

(1-d) oxo;

(1-e) carboxilo;

(1-f) alcoxicarbonilo C_{1-10};

(1-g) heteroaroílo;

(1-h) arilsulfonilo;

(1-i) arilo sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en nitro, carboxilo, alquilo C_{1-10}, alcoxilo C_{1-10} y alcoxicarbonilo C_{1-10});

(1-j) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en nitro, carboxilo, alquilo C_{1-10}, alcoxilo C_{1-10} y alcoxicarbonilo C_{1-10});

(1-k) $CONR^{20a}R^{20b}$ {en el que R^{20a} y R^{20b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, mono o di(alquil C_{1-10})amino, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aroílo y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], o R^{20a} y R^{20b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)]};

(1-l) $NR^{21a}R^{21b}$ (en el que R^{21a} y R^{21b} tienen los mismos significados que R^{20a} y R^{21b} definidos anteriormente, respectivamente);

(1-m) alcanoilamino C_{1-8};

(1-n) N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino;

(1-o) alcanoílo C_{1-8};

(1-p) ciano; y

(1-q) alquilsulfonilo C_{1-10},

consistiendo el grupo B en

(2-a) halógeno;

(2-b) nitro;

(2-c) nitroso;

(2-d) carboxilo;

(2-e) ciano;

(2-f) alquiltio C_{1-10};

(2-g) alquilsulfonilo C_{1-10};

(2-h) alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente];

(2-i) alquenilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquenilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-j) alquinilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquinilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-k) alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alcoxilo C_{1-10} sustituido];

(2-l) alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-m) arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)];

(2-n) $NR^{22a}R^{22b}$ {en el que R^{22a} y R^{22b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilsulfonilo C_{1-10}, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], alquenilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquenilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (2-i) definido anteriormente], alquinilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquinilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (2-j) definido anteriormente], alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido tienen el mismo significado que (1-l) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], aroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el aroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], heteroaroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], o R^{22a} y R^{22b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, nitro, hidroxilo, oxo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, heteroaroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxilo C_{1-10}), alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo

y alcoxilo C_{1-10}), alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10}, alcanoilamino C_{1-10} y N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino) y carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10})]}

(2-o) $CONR^{23a}R^{23b}$ (en el que R^{23a} y R^{23b} tienen los mismos significados que R^{22a} y R^{22b} definidos anteriormente, respectivamente);

(2-p) OR^{24} {en el que R^{24} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)}]);

(2-q) heteroaroílo sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10}); y

(2-r) carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10}),

y consistiendo el grupo C en de (2-a) a (2-r) y los siguientes (2-s) y (2-t):

(2-s) oxo;

(2-t) $-O(CR^{25a}R^{25b})_nO-$ (en el que R^{25a} y R^{25b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-10}, n representa 2 ó 3 y los dos átomos de oxígeno terminales se combinan sobre el mismo átomo de carbono en los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno adyacente),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que el alquilo C_{1-10} y los restos alquilo C_{1-10} del alcoxilo C_{1-10}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, alquiltio C_{1-10}, mono o di(alquil C_{1-10})amino, N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino y alquilsulfonilo C_{1-10} incluyen alquilo lineal, ramificado y cíclico o alquilo que comprende estos alquilos en combinación.

2. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el párrafo 1, en el que R^{11a} y R^{11b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

3. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el párrafo 1, en el que R^{11a} y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido.

4. Un derivado de indazol según el párrafo 1 seleccionado del grupo que consiste en

clorhidrato de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 224),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 232),

(R)-(E)-N-{5-(3-aminopirrolidin-1-ilmetil)-2-(2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 233),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 234),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 235),

(E)-N-{5-[(2-dietilaminoetilamino)metil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 236),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 239),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 242),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 244),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[2-(morfolin-4-il)etilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 245),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 248),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[N-(2-metoxietil)metilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 252),

(E)-N-{5-[N-(2-hidroxietil)-2-(morfolin-4-il)etilaminometil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 253),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(piperidin-4-ilaminometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 264),

(E)-N-{5-[4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 268),

(E)-N-{5-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 269),

(E)-N-{5-(4-formilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 270),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 271),

(E)-N-{5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 277),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(3-metilpirrolidin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 278),

(E)-N-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 294),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 296),

(E)-(S)-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 302),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-metoxipropil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 304),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 311),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 312),

(E)-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-oxobutil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 313),

(E)-N-{5-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 318),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazina]-1-ilmetil}fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 319),

(E)-N-{5-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 322),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 329),

(R)-(E)-N-{5-(3-hidroxipirrolidin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 330),

(R)-(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 331),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil)fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida (compuesto 332) y

(E)-(S)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 336),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R) que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

6. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

7. Un agente antitumoral que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

8. Un agente terapéutico para tumor hematopoyético que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

9. Un agente terapéutico para carcinoma sólido que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

10. Un agente terapéutico para mieloma múltiple que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4.

11. El agente terapéutico para carcinoma sólido según el párrafo 9, siendo el carcinoma sólido un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

12. El agente terapéutico para carcinoma sólido según el párrafo 9, siendo el carcinoma sólido cáncer de colon o cáncer pancreático.

13. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para su uso en la inhibición del receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R).

14. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4 ,para su uso en el tratamiento de tumor.

15. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para su uso en el tratamiento de tumor hematopoyético.

16. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para su uso en el tratamiento de carcinoma sólido.

17. El derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

18. El derivado de indazol para su uso según el párrafo 16, siendo el carcinoma sólido un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático,

cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

19. El derivado de indazol para su uso según el párrafo 18, siendo el carcinoma sólido un cáncer de colon o cáncer pancreático.

20. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R).

21. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente antitumoral.

22. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para tumor hematopoyético.

23. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para carcinoma sólido.

24. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para mieloma múltiple.

25. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

26. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de los párrafos 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para un cáncer de colon o cáncer pancreático.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona un inhibidor de IGF-1R que comprende, como principio activo, un derivado de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y similares.

Los compuestos representados por las fórmulas (II) y (IIIb) se denominan a continuación en el presente documento compuesto (II) y (IIIb) respectivamente. Lo mismo ocurre para compuestos representados por otros números de fórmula.

En las definiciones para cada grupo en las fórmulas (II) y (IIIb):

(i) El halógeno incluye cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

(ii) Los ejemplos del alquilo inferior y de los restos de alquilo inferior del alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquiltio inferior y mono o di(alquilo inferior)amino incluyen, por ejemplo, alquilo lineal, ramificado, cíclico o alquilo que comprende estos alquilos en combinación, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos más específicos de los mismos son tal como sigue.

(ii-a) Los ejemplos del alquilo inferior lineal o ramificado incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo;

(ii-b) los ejemplos del alquilo inferior cíclico incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, noradamantilo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo; y

(ii-c) los ejemplos del alquilo inferior que comprende alquilo lineal o ramificado y alquilo cíclico en combinación incluyen, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclooctiletilo.

Dos restos alquilo inferior de di(alquilo inferior)amino pueden ser iguales o diferentes.

(iii) Los ejemplos del arilo incluyen, por ejemplo, arilos monocíclicos o arilo condensado en el que dos o más anillos están condensados y ejemplos más específicos incluyen arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros que constituyen el anillo, tales como fenilo, naftilo, indenilo o antrilo.

(iv) Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen, por ejemplo, un grupo heteroaromático, grupo heteroalicíclico.

(iv-a) Los ejemplos del grupo heteroaromático incluyen, por ejemplo, grupo heteroaromático monocíclico, grupo heteroaromático condensado en el que dos o más anillos están condensados, o similares. El tipo y número del heteroátomo contenido en el grupo heteroaromático no está limitado específicamente y el grupo heteroaromático puede contener, por ejemplo, uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno. Ejemplos más específicos incluyen grupo heteroaromático que tiene de 5 a 14 átomos como miembros que constituyen el anillo, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, purinilo, cumarinilo, tienotienilo o tiadiazolilo; y

(iv-b) los ejemplos del grupo heteroalicíclico incluyen, por ejemplo, grupo heteroalicíclico monocíclico, grupo heteroalicíclico condensado en el que dos o más anillos están condensados. El tipo y número del heteroátomo contenido en el grupo heteroalicíclico no está limitado específicamente y el grupo heteroaromático puede contener, por ejemplo, uno o más heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno. Ejemplos más específicos incluyen, grupo heteroalicíclico que tiene de 3 a 14 átomos como miembros que constituyen el anillo, tales como pirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidilo, 1,2-dihidropiridilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinoxalinilo, octahidroquinolilo, dihidroindolilo, 1,3-dioxoisoindolinilo y dihidrotiazolilo.

(v) Los ejemplos del grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen grupo heteroalicíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heteroalicíclico monocíclico puede contener adicionalmente cualquier otro de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre), grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el que se condensan anillos de 3 a 8 miembros (el grupo heterocíclico condensado puede contener adicionalmente cualquier otro de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre). Ejemplos más específicos incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazinilo, tetrahidropiridilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, isoindolinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirrolilo, piridincarboxamido, naftalenodicarboxamido, 3,4,5,6-tetrahidroftalimido, 1,2-ciclopentenodicarboxiimido, tienopirrolidinilo.

(vi) Los ejemplos de los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, alcoxilo inferior sustituido, alcoxicarbonilo inferior sustituido, alquiltio inferior sustituido y mono o di(alquilo inferior sustituido)amino, que pueden ser iguales o diferentes y en número de 1 a 3, incluyen

(vi-a) halógeno;

(vi-b) hidroxilo;

(vi-c) alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo o similares);

(vi-d) oxo;

(vi-e) carboxilo;

(vi-f) alcoxicarbonilo inferior;

(vi-g) heteroaroílo;

(vi-h) arilsulfonilo;

(vi-i) arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, nitro, carboxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o similares];

(vi-j) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, nitro, carboxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o similares);

(vi-k) $CONR^{20a}R^{20b}$ {en el que R^{20a} y R^{20b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, amino, mono o di(alquilo inferior)amino, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aroílo, alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo,

hidroxilo o similares) o similares], o R^{20a} y R^{20b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), o similares]};

(vi-l) $NR^{21a}R^{21b}$ (en el que R^{21a} y R^{21b} tienen los mismos significados que R^{20a} y R^{21b} definidos anteriormente, respectivamente);

(vi-m) alcanoilamino inferior;

(vi-n) N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino;

(vi-o) alcanoílo inferior;

(vi-p) ciano;

(vi-q) alquilsulfonilo inferior o similares.

En la definición de los sustituyentes (vi) en el alquilo inferior sustituido, alcoxilo inferior sustituido, alcoxicarbonilo inferior sustituido, alquiltio inferior sustituido y mono o di(alquilo inferior sustituido)amino, el halógeno tiene el mismo significado que (i) definido anteriormente; el alquilo inferior y el resto alquilo inferior del alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior y N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino tienen los mismos significados que (ii) definido anteriormente, respectivamente; el arilo y el resto arilo del aralquilo, aroílo y arilsulfonilo tienen los mismos significados que (iii) definido anteriormente, respectivamente; el grupo heterocíclico tiene el mismo significado que (iv) definido anteriormente; el resto heteroarilo del heteroaroílo tiene el mismo significado que (iv-a) definido anteriormente; el grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos tiene el mismo significado que (v) definido anteriormente.

(vii) Los ejemplos del alcanoílo inferior y del resto alcanoílo inferior del alcanoilamino inferior y N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino incluyen, por ejemplo, alcanoílo lineal, ramificado o cíclico o alcanoílo que comprende estos alcanoílos en combinación, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclopropilmetilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, 1-metilciclopropilcarbonilo o cicloheptilcarbonilo.

(viii) El resto alquileno del aralquilo tiene el mismo significado que el grupo formado retirando un átomo de hidrógeno del alquilo inferior lineal o ramificado (ii-a) definido anteriormente.

(ix) Los ejemplos de los sustituyentes en el arilo sustituido, grupo heterocíclico sustituido o grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos, que pueden ser iguales o diferentes y en número de 1 a 3, incluyen

(ix-a) halógeno;

(ix-b) nitro;

(ix-c) nitroso;

(ix-d) carboxilo;

(ix-e) ciano;

(ix-f) alquiltio inferior;

(ix-g) alquilsulfonilo inferior;

(ix-h) alquilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que el (vi) anterior];

(ix-i) alquenilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquenilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que el sustituyente (vi) en el alquilo inferior sustituido anterior];

(ix-j) alquinilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquinilo inferior sustituido tiene(n)

el mismo significado que el sustituyente (vi) en el alquilo inferior sustituido anterior];

(ix-k) alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alcoxicarbonilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (vi) definido anteriormente];

(ix-l) alcanoílo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alcanoílo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (vi) definido anteriormente];

(ix-m) arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (el/los sustituyente(s) en el alcoxilo inferior sustituido es/son por ejemplo, hidroxilo o similares), o similares];

(ix-n) $NR^{22a}R^{22b}$ {en el que R^{22a} y R^{22b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilsulfonilo inferior, alquilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (vi) definido anteriormente], alquenilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquenilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (ix-i) definido anteriormente], alquinilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquinilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (ix-j) definido anteriormente], alcoxilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alcoxilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (vi) definido anteriormente], alcanoílo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alcanoílo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (ix-l) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo hidroxilo o similares) o similares], aroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el aroílo sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), o alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares) o similares], heteroaroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares) o similares] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares) o similares], o R^{22a} y R^{22b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo halógeno, amino, nitro, hidroxilo, oxo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, heteroaroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo, alcoxilo inferior o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo, alcoxilo inferior o similares), alcanoílo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcanoílo inferior sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, amino, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoilamino inferior, N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino o similares), carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o similares), o similares])

(ix-o) $CONR^{23a}R^{23b}$ (en el que R^{23a} y R^{23b} tienen los mismos significados que R^{22a} y R^{22b} definidos anteriormente, respectivamente);

(ix-p) OR^{24} {en el que R^{24} representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido [el/los sustituyente(s) en el alquilo inferior sustituido tiene(n) el mismo significado que (vi) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo,

aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares)] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo inferior, alcoxicarbonilo inferior, aralquilo, aroílo, alquilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares), alcoxilo inferior sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo inferior sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, hidroxilo o similares) o similares] o similares};

(ix-q) heteroaroílo sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o similares);

(ix-r) carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido, que son de 1 a 3 en número, son por ejemplo, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxilo inferior o similares), o similares.

El/los sustituyente(s) en el grupo heterocíclico sustituido y el/los sustituyente(s) en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno adyacente pueden ser, además de de (ix-a) a (ix-r), los siguientes (ix-s) o (ix-t):

(ix-s) oxo;

(ix-t) -O($CR^{25a}R^{25b}$)$_n$O- (en el que R^{25a} y R^{25b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo inferior, n representa 2 ó 3 y los dos átomos de oxígeno terminales se combinan sobre el mismo átomo de carbono en el/los sustituyente(s) en el grupo heterocíclico sustituido y el/los sustituyente(s) en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno adyacente).

En la definición de los sustituyentes (ix) en el arilo sustituido, grupo heterocíclico sustituido y grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, el halógeno tiene el mismo significado que (i) definido anteriormente; el alquilo inferior y el resto alquilo inferior del alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior y N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino tienen los mismos significados que (ii) definido anteriormente; el arilo y el resto arilo del aroílo y aralquilo tienen los mismos significados que (iii) definido anteriormente; el grupo heterocíclico tiene el mismo significado que (iv) definido anteriormente; el resto heteroarilo del heteroaroílo tiene el mismo significado que (iv-a) definido anteriormente; el resto heteroalicíclico del carbonilo heteroalicíclico tiene el mismo significado que (iv-b) definido anteriormente; el grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado que (v) definido anteriormente; el alcanoílo inferior y el resto alcanoílo inferior del alcanoilamino inferior y N-(alcanoílo inferior)-N-(alquilo inferior)amino tienen los mismos significados que (vii) definido anteriormente; y el resto alquileno del aralquilo tiene el mismo significado que (viii) definido anteriormente.

(x) Los ejemplos del alquenilo inferior incluyen, por ejemplo, alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono tales como vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-decenilo y 9-decenilo.

(xi) Los ejemplos del alquinilo inferior incluyen, por ejemplo, alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono tales como etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 5-hexinilo y 9-decinilo.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (IIIb) incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido, sales de metal, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos, o similares, farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, lactatos, aspartatos y glutamatos; o similares. Las sales de metal incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como sales de magnesio y sales de calcio; así como sales de aluminio y sales de zinc. Las sales de amonio incluyen, por ejemplo, sales de amonio, tetrametilamonio o similares. Las sales de adición de aminas orgánicas incluyen, por ejemplo, sales de adición de morfolina, piperidina o similares. Las sales de adición de aminoácidos incluyen, por ejemplo, sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina o similares.

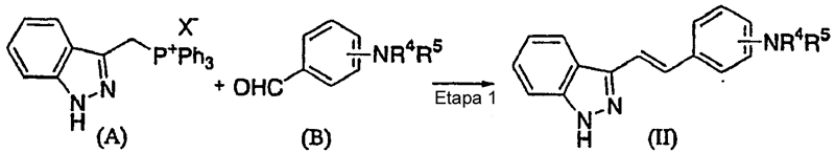
Tumor hematopoyético se refiere a tumores normalmente en hematocitos. Los ejemplos de patosis basada en el tumor hematopoyético incluyen leucemia tal como leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda; mieloma tal como mieloma múltiple; linfoma; o similares.

Los ejemplos de carcinoma sólido incluyen, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma, neoplasia cerebral o similares.

A continuación, se describirán métodos de producción de los compuestos (II) y (IIIb).

Método de producción 1

Puede producirse el compuesto (II) usando el compuesto (A) obtenido de manera similar al método conocido [por ejemplo, J. Org. Chem., vol. 52, pág. 19 (1987); Can. J. Chem., vol. 51, pág. 792 (1973)] según el siguiente procedimiento:



(en el que R^4 y R^5 tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, respectivamente, Ph representa fenilo y X representa cada átomo de cloro, bromo y yodo)

ETAPA 1

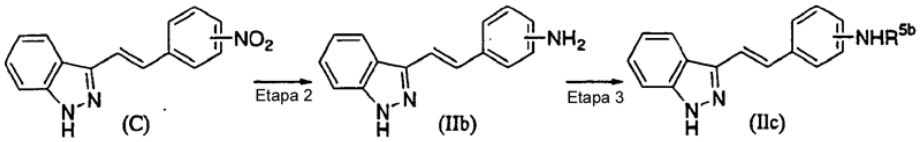
Puede obtenerse el compuesto (II) haciendo reaccionar el compuesto (A) con el compuesto (B) en presencia de una base, en un disolvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF), o una mezcla de estos disolventes.

Pueden usarse carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o similares como base. Con respecto al compuesto (A), se usan de 1 a 10 equivalentes de compuesto (B) y de la base, respectivamente. Se realiza la reacción habitualmente a temperaturas de entre 0 y 100ºC durante de 1 a 72 horas.

En la etapa 1 anterior, pueden sintetizarse compuestos (IIIb) usando derivados de benzaldehído correspondientes en lugar de compuesto (B).

Método de producción 2

También puede producirse el compuesto (II) según el siguiente método de producción 2.



[en el que R^{5b} representa $-C(=O)R^6$ (en el que R^6 tiene el mismo significado que se definió anteriormente)]

ETAPA 2

Puede obtenerse el compuesto (IIb) tratando el compuesto (C) con un agente reductor tal como estaño o hierro, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético concentrado, en un disolvente tal como agua o etanol, o un disolvente mixto de los mismos, o sin disolvente, o sometiendo al compuesto (C) a reducción, en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, dióxido de platino y níquel Raney, bajo atmósfera de hidrógeno o en presencia de un donador de hidrógeno tal como hidrato de hidrazina o formiato de amonio, en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, THF y DMF, o un disolvente mixto de los mismos.

Con respecto al Compuesto (C), se usan preferiblemente de 1 a 20 equivalentes del agente reductor tal como estaño o hierro, del 0,5 al 100% en peso del catalizador y de 1 a 100 equivalentes del donador de hidrógeno. Se realiza la reacción habitualmente a temperaturas de entre 0 y 100ºC durante de 1 a 72 horas.

ETAPA 3

Puede obtenerse el compuesto (IIc) haciendo reaccionar el compuesto (IIb) con el compuesto (D) representado por R^6COCl (en el que R^6 tiene el mismo significado que se definió anteriormente) o el compuesto (E) representado por $(R^6CO)_2O$ (en el que R^6 tiene el mismo significado que se definió anteriormente) en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, polivinilpiridina, 4-morfolinometil-poliestireno, 4-piperidino-poliestireno, o haciéndolo reaccionar con el compuesto (F) representado por R^6CO_2H (en el que R^6 tiene el mismo significado que se definió anteriormente) en presencia de un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC),

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida unida a polímero o un agente de activación tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida, en un disolvente tal como diclorometano, THF, 1,4-dioxano, DMF o N-metilpiperidona o un disolvente mixto de los mismos.

Con respecto al compuesto (IIb), se usan de 1 a 20 equivalentes de la base, compuesto (D) o compuesto (E), agente de condensación, agente de activación o compuesto (F), respectivamente. Se realiza la reacción habitualmente a temperaturas de entre -20 y 80ºC durante de 30 minutos a 24 horas.

La transformación de grupos funcionales en el compuesto (II) y el material de partida también puede llevarse a cabo mediante otros métodos conocidos [por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, (1989)] además de las etapas anteriores.

Puede obtenerse el compuesto (II) que tiene un grupo funcional deseado en una posición deseada llevando a cabo las etapas anteriores en cualquier combinación adecuada de las mismas.

Puede obtenerse el compuesto (IIIb) según el método de producción del compuesto (II) anterior o de manera similar a los métodos conocidos.

Puede llevarse a cabo el aislamiento y la purificación de los productos en los métodos de producción mencionados anteriormente mediante una combinación apropiada de métodos habituales usados en la síntesis orgánica, tales como filtración, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización y diversas cromatografías. También pueden usarse productos intermedios en la etapa de reacción posterior sin purificación adicional.

Pueden existir isómeros tales como isómeros geométricos o isómeros ópticos en el compuesto (IIIb). Pueden usarse todos los isómeros posibles incluyendo los isómeros anteriores y mezclas de los isómeros en cualquier razón en la presente invención.

Cuando se desea obtener sales del compuesto (II) y (IIIb) en el caso en el que se obtengan en formas de sales, pueden purificarse tal como están y cuando se obtengan en formas libres, se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado seguido por adición de un ácido, una base o similares a los mismos para formar una sal.

Pueden existir isómeros tales como isómeros geométricos o isómeros ópticos en (IIIb). Pueden usarse todos los isómeros posibles incluyendo los isómeros anteriores y mezclas de los isómeros en cualquier razón en la presente invención.

El compuesto (IIIb) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden existir en forma de aductos con agua o disolventes.

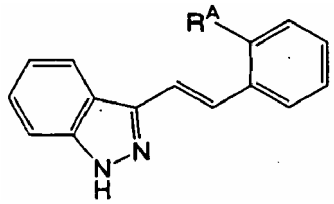
Se facilitan ejemplos específicos del compuesto (IIIb) en la tabla 7.

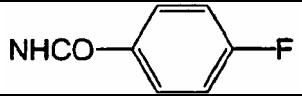
Me, Et y Ts en las tablas 1 a 7 representan metilo, etilo y p-toluenosulfonilo, respectivamente.

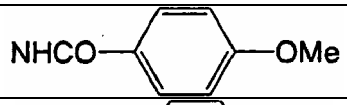
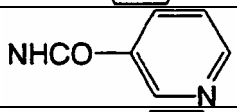
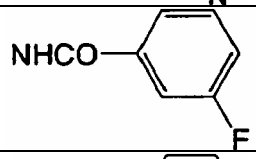
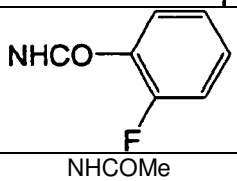
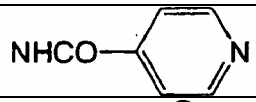
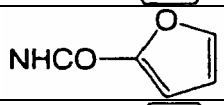
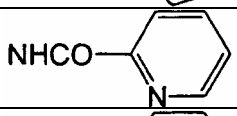
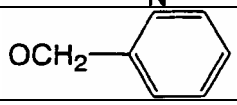
Los compuestos de las tablas 1 a 6 y 8, y los compuestos sin asterisco (*) en la tabla 7 sólo se incluyen con fines de referencia.

Los compuestos con asterisco (*) de la tabla 7 son ejemplos específicos del compuesto (IIIb).

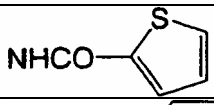
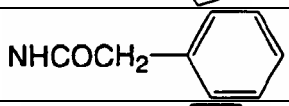
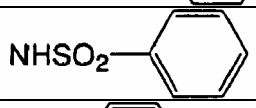
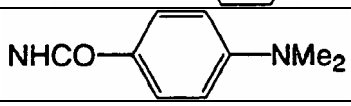
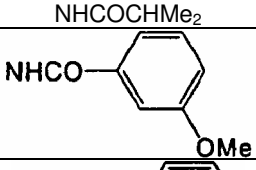
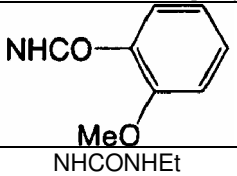
[Tabla 1-1]

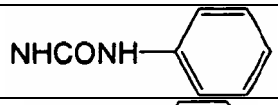
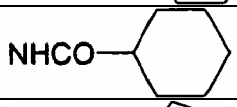
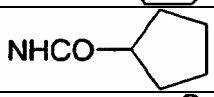
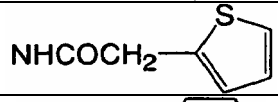
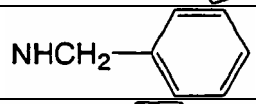
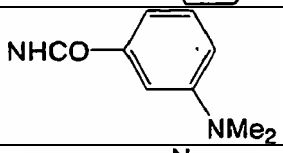
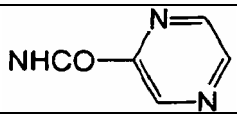


Número de compuesto	R^A	Sal
1	NO_2	
2	NH_2	
3		

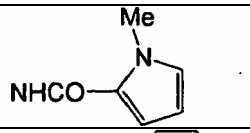
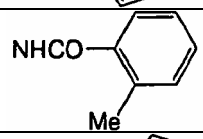
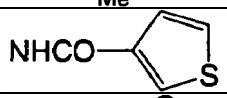
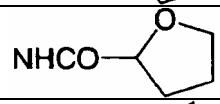
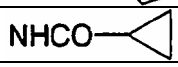
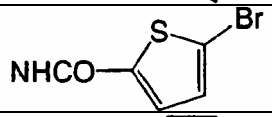
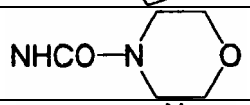
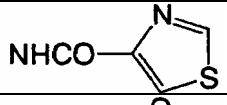
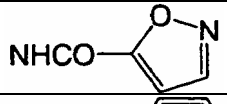
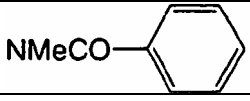
4		
5		
6		
7		
8		
9	NHCOMe	
10		
11		
12		
13		

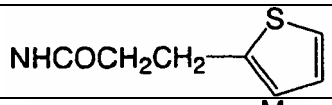
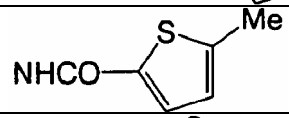
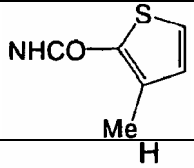
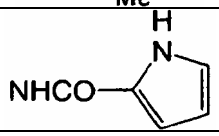
[Tabla 1-2]

Número de compuesto	R^A	Sal
14		
15		
16		
17		
18	$NHCOCHMe_2$	
19		
20		
21	NHCONHEt	

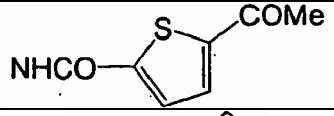
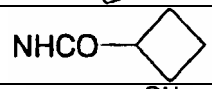
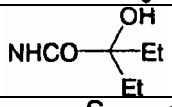
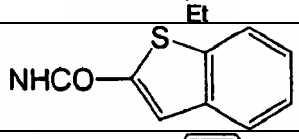
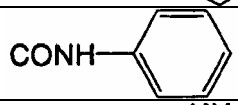
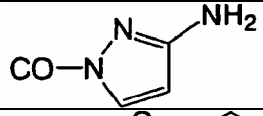
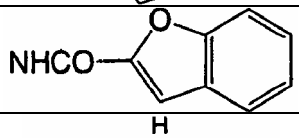
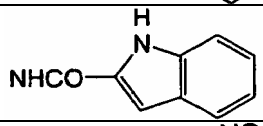
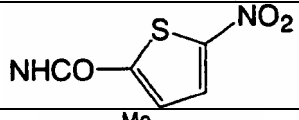
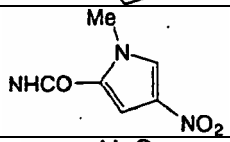
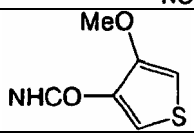
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		

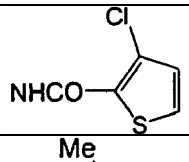
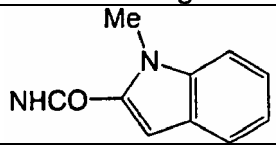
[Tabla 1-3]

Número de compuesto	R^A	Sal
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		

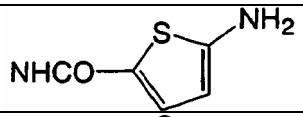
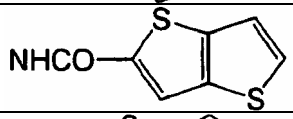
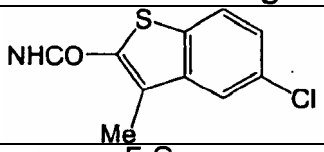
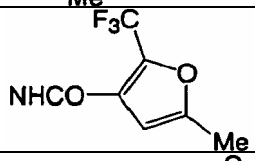
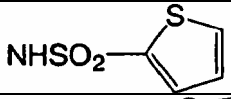
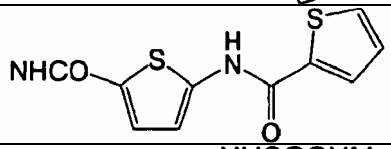
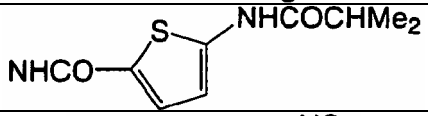
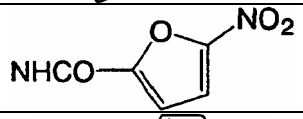
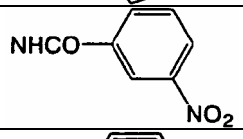
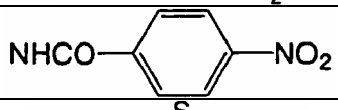
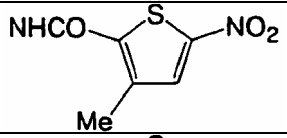
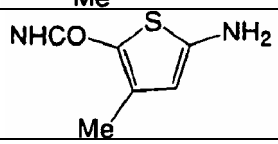
39		
40		
41		
42		

[Tabla 1-4]

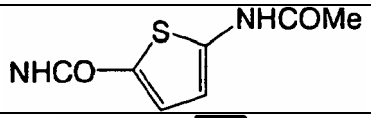
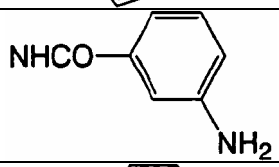
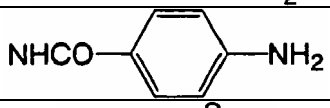
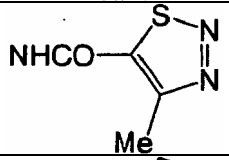
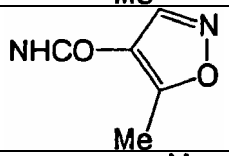
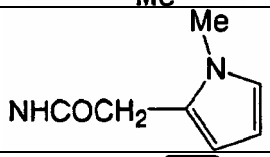
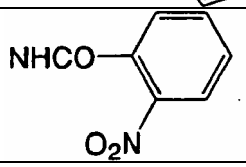
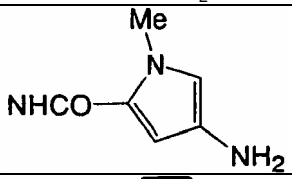
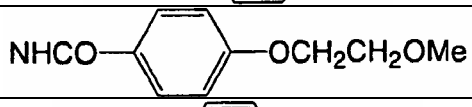
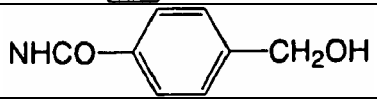
Número de compuesto	R^A	Sal
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		

54		
55		

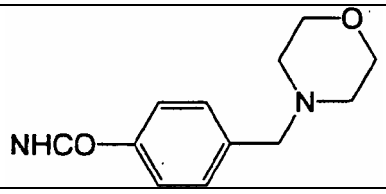
[Tabla 1-5]

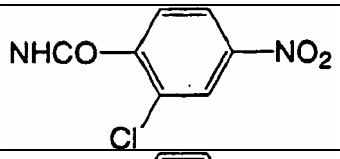
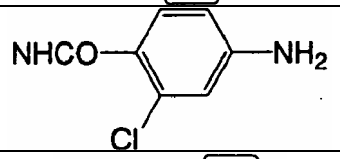
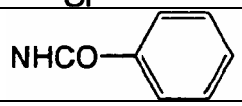
Número de compuesto	R^A	Sal
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		

[Tabla 1-6]

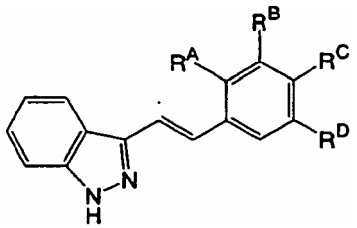
Número de compuesto	R^A	Sal
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75	$N=CHNMe_2$	
76		CF_3CO_2H
77		
78		
79		

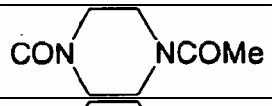
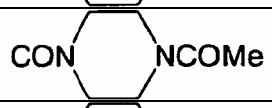
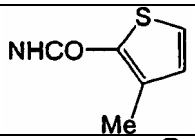
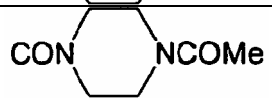
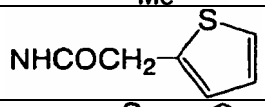
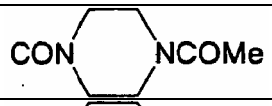
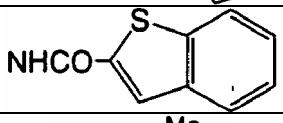
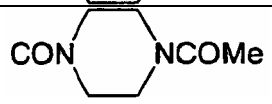
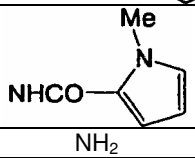
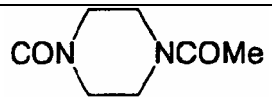
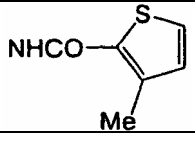
[Tabla 1-7]

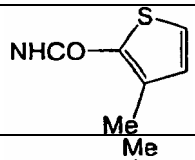
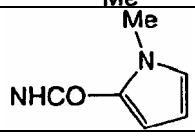
Número de compuesto	R^A	Sal
80		

81		
82		
83		
84		
85		

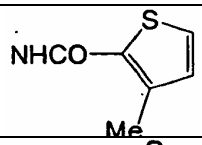
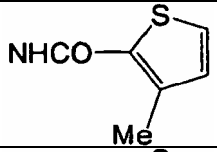
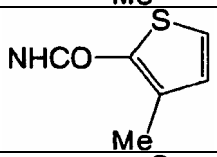
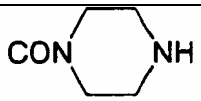
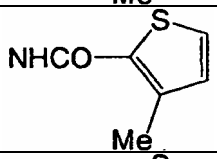
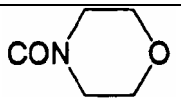
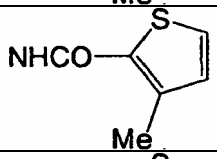
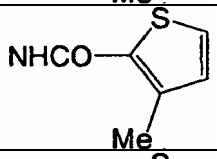
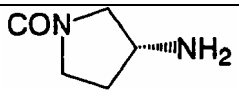
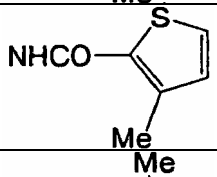
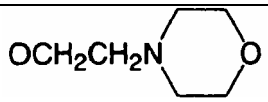
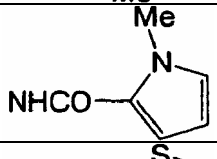
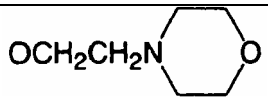
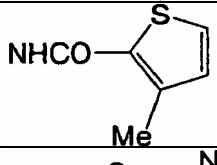
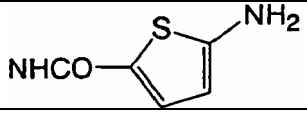
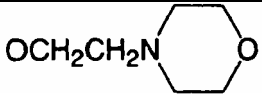
[Tabla 2-1]



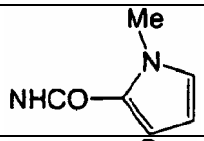
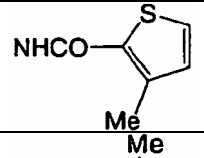
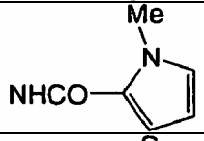
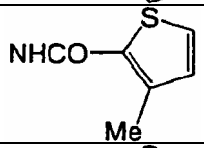
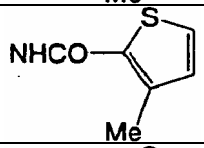
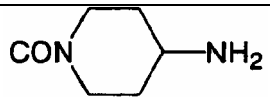
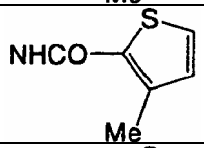
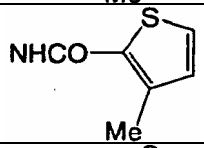
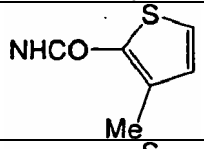
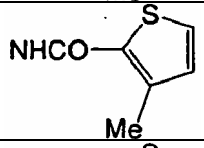
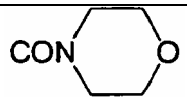
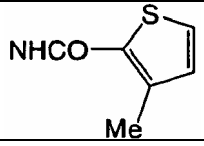
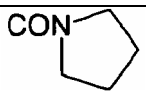
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
86	NO_2	H		H	
87	NH_2	H		H	
88		H		H	
89		H		H	
90		H		H	
91		H		H	
92	NH_2	H	OMe	OMe	
93	NH_2	OMe	H	H	
94		OMe	H	H	

95		H	OMe	OMe	
96		H	OMe	OMe	

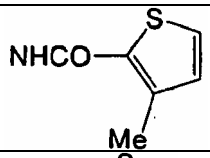
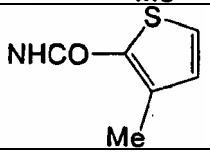
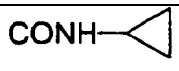
[Tabla 2-2]

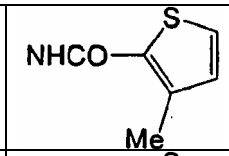
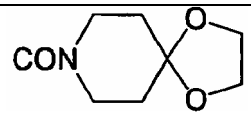
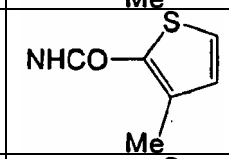
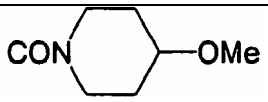
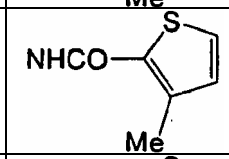
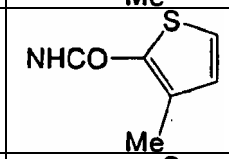
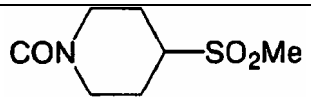
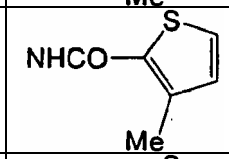
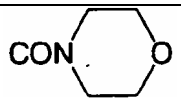
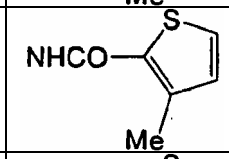
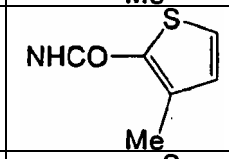
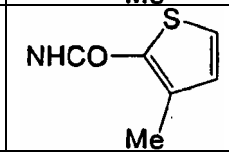
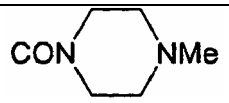
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
97		H	CO_2Me	H	
98		H	CO_2H	H	
99		H		H	
100		H		H	
101		H	CONEt	H	
102		H		H	
103		H	H		
104			H		
105			NMe_2	H	
106			H		

[Tabla 2-3]

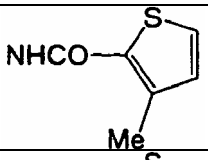
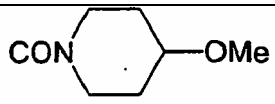
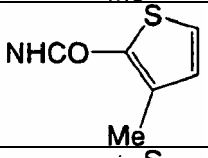
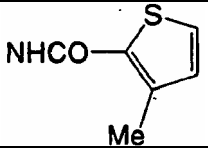
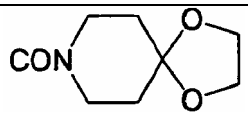
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
107		H	NMe_2	H	
108		H	CH_2OH	H	
109		OMe	H	H	
110		H	H	OH	
111		H		H	
112		H	$CONHCH_2CH_2CH_3$	H	
113		H	CONMeEt	H	
114		H	$CONHCH_2CH_2O$	H	
115		H		H	HCl
116		H		H	

[Tabla 2-4]

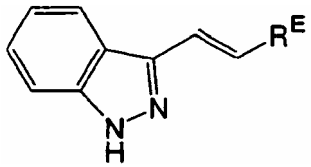
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
117		H	$CONMe_2$	H	
118		H		H	

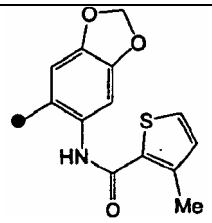
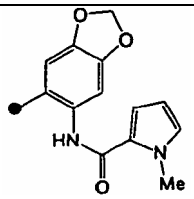
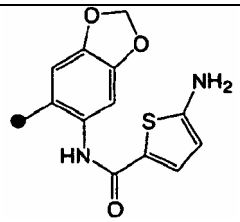
119		H		H	
120		H		H	
121		H	CH_2OMe	H	
122		H		H	
123		H		H	
124		H	$CONEt_2$	H	HCl
125		H	$CONMe_2$	H	HCl
126		H		H	

[Tabla 2-5]

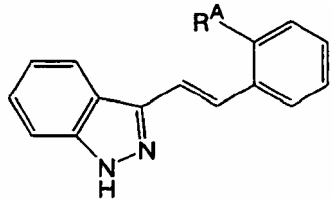
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
127		H		H	HCl
128		H		H	HCl
129		H		H	HCl

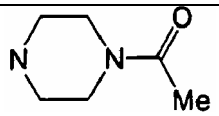
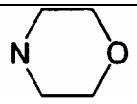
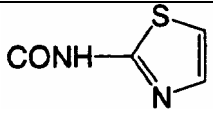
[Tabla 3]

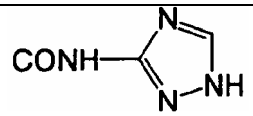
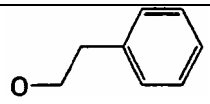
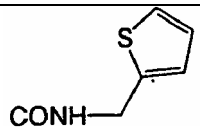
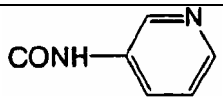
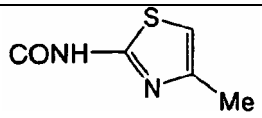
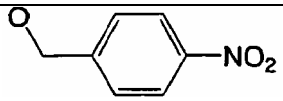
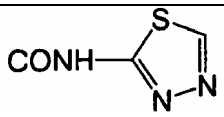


Número de compuesto	R^E	Sal
130		
131		
132		

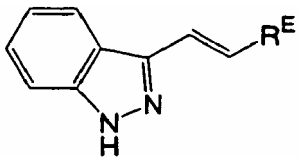
[Tabla 4]

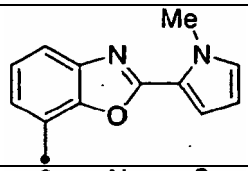
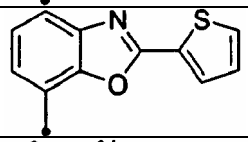
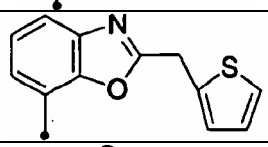
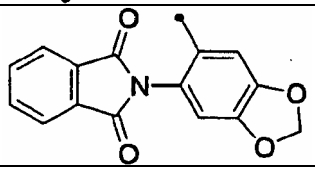


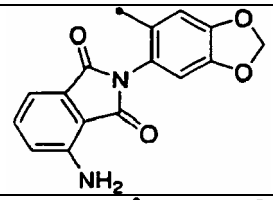
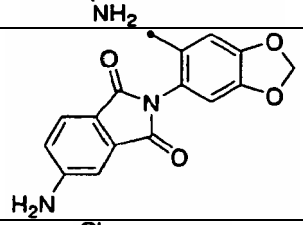
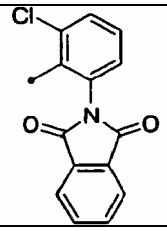
Número de compuesto	R^A	Sal
133		
134	OCH_2CH_2OH	
135	OMe	
136	CN	
137		
138		

139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146	SMe	
147	Me	

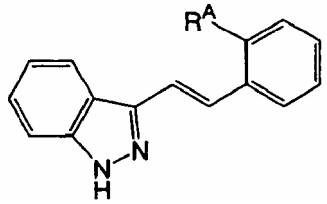
[Tabla 5]

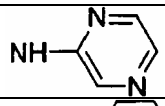
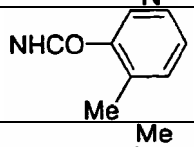
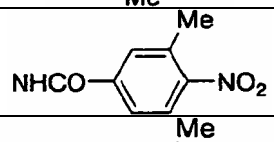
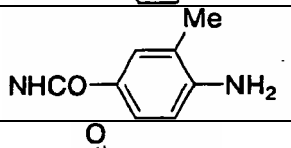
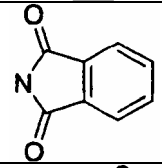
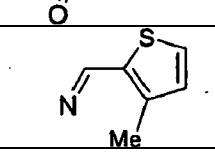
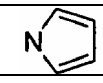


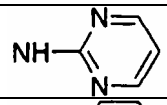
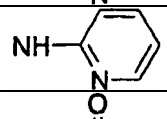
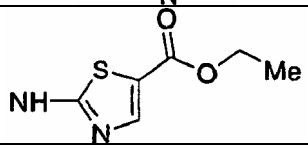
Número de compuesto	R^E	Sal
148		
149		
150		
151		

152		
153		
154		

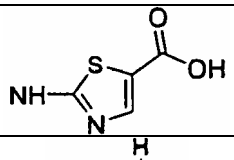
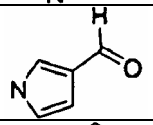
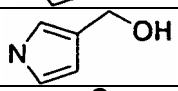
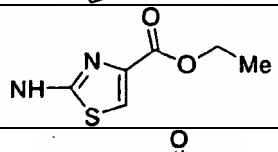
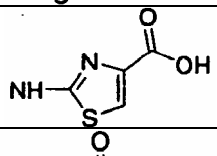
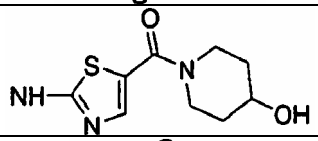
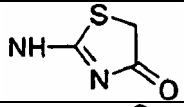
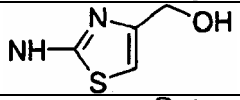
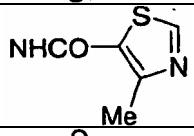
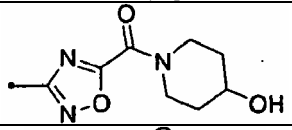
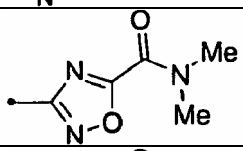
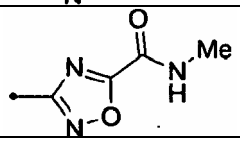
[Tabla 6-1]



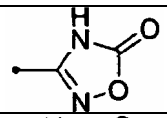
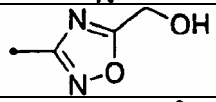
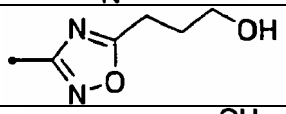
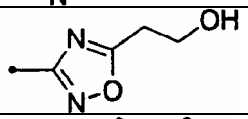
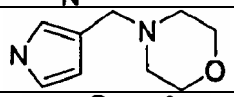
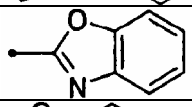
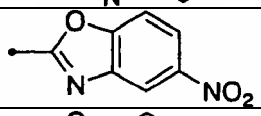
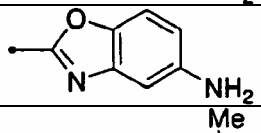
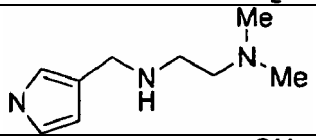
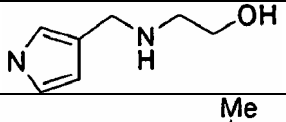
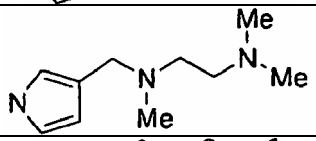
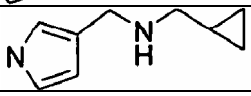
Número de compuesto	R^A	Sal
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161	$NHCSNH_2$	
162		

163		
164		
165		

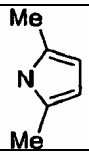
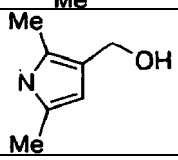
[Tabla 6-2]

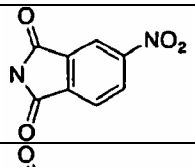
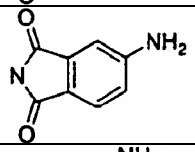
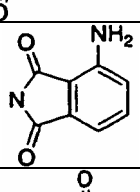
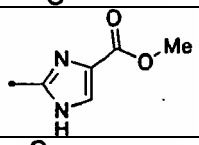
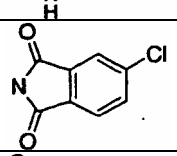
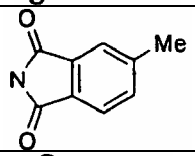
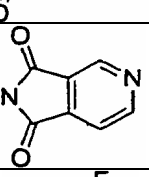
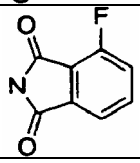
Número de compuesto	R^A	Sal
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		

[Tabla 6-3]

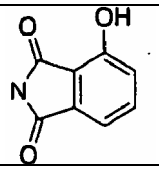
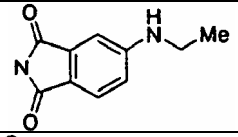
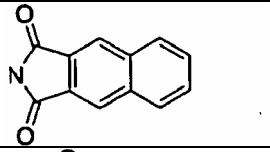
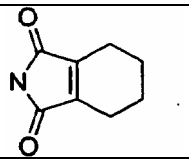
Número de compuesto	R^A	Sal
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		

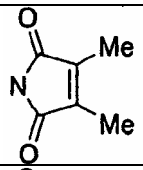
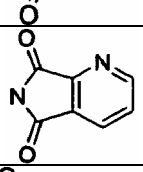
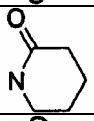
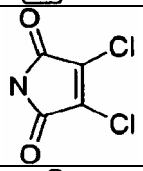
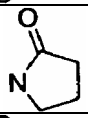
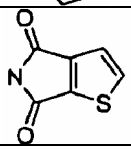
[Tabla 6-4]

Número de compuesto	R^A	Sal
190		
191		

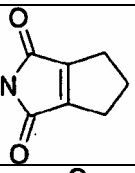
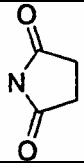
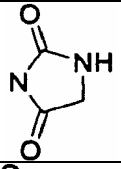
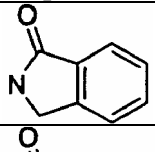
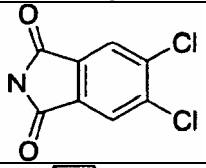
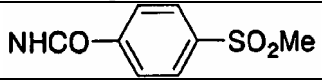
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		HCl
199		

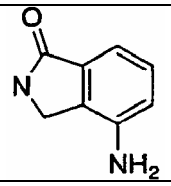
[Tabla 6-5]

Número de compuesto	R^A	Sal
200		
201		
202		
203		

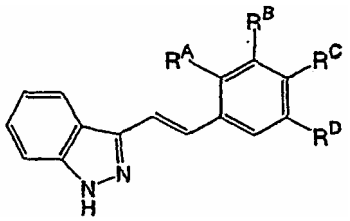
204		
205		
206		
207		
208		
209		

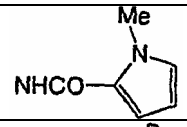
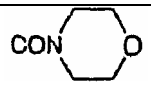
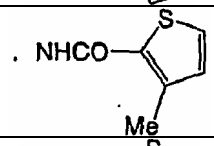
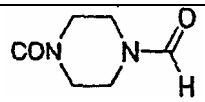
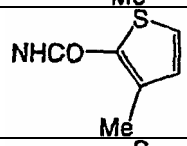
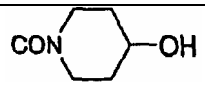
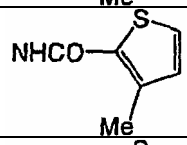
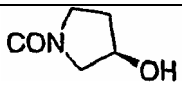
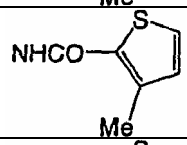
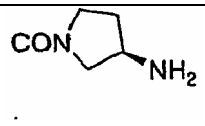
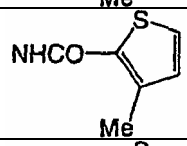
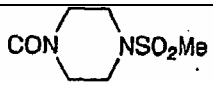
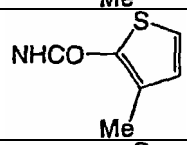
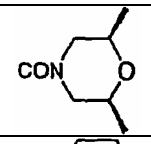
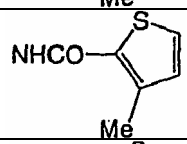
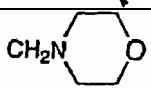
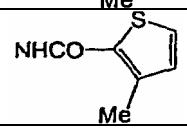
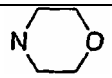
[Tabla 6-6]

Número de compuesto	R^A	Sal
210		
211		
212		
213		
214		
215		

216		

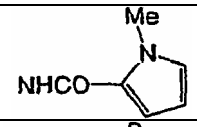
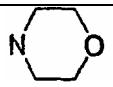
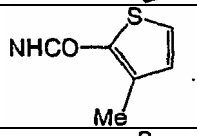
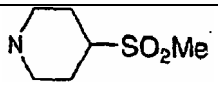
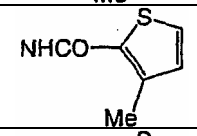
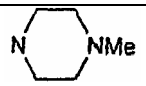
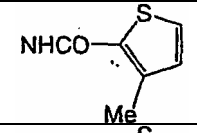
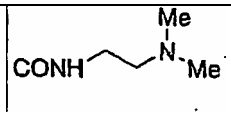
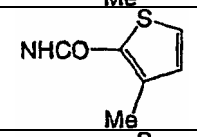
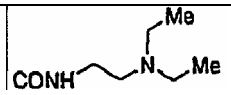
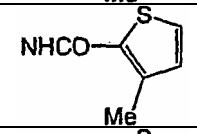
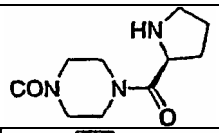
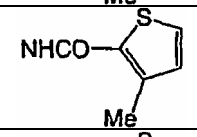
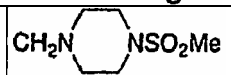
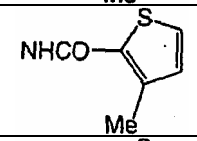
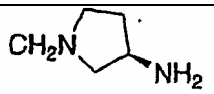
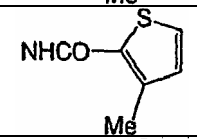
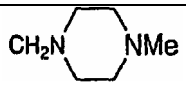
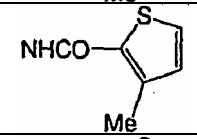
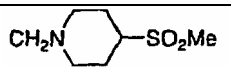
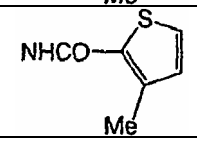
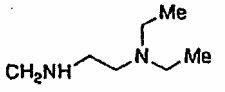
[Tabla 7-1]



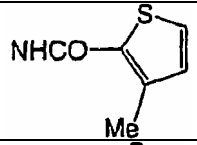
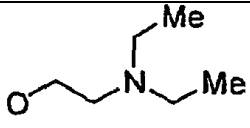
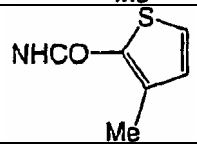
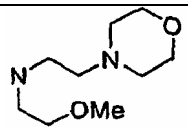
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
217		H		H	HCl
218		H		H	HCl
219		H		H	HCl
220		H		H	HCl
221		H		H	2HCl
222		H		H	HCl
223		H		H	
224 *		H		H	2HCl
225		H	H		2HCl

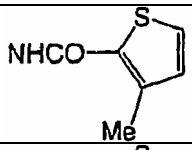
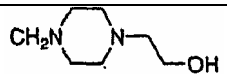
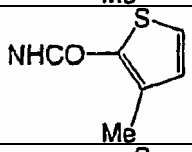
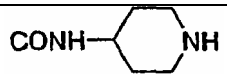
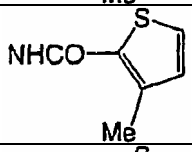
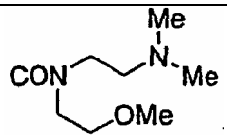
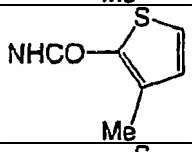
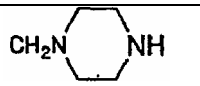
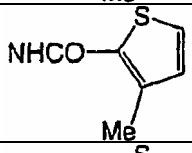
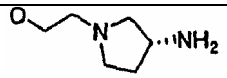
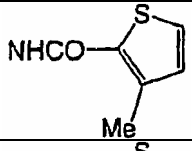
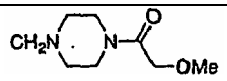
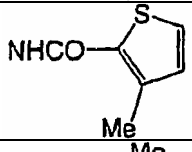
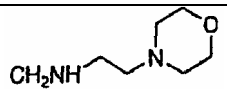
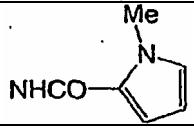
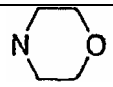
[Tabla 7-2]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal

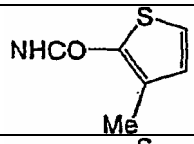
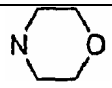
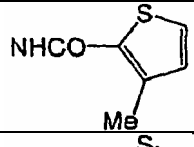
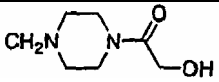
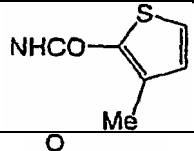
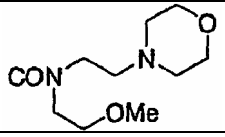
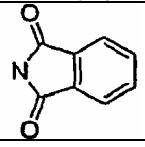
226		H	H		2HCl
227		H	H		2HCl
228		H	H		
229		H		H	HCl
230		H		H	HCl
231		H		H	
232 *		H		H	
233 *		H		H	
234 *		H		H	
235 *		H		H	
236 *		H		H	

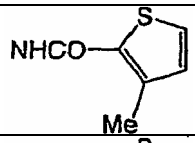
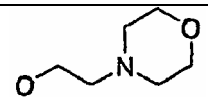
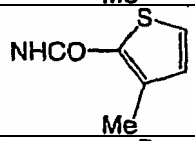
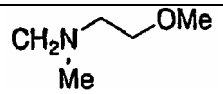
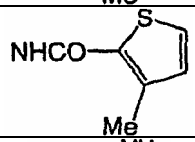
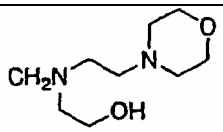
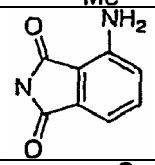
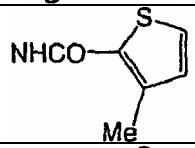
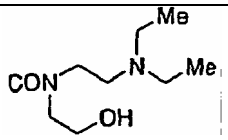
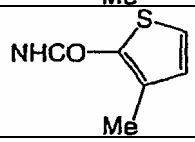
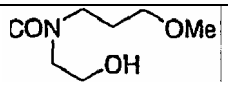
[Tabla 7-3]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
237		H	H		
238		H	H		

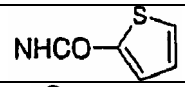
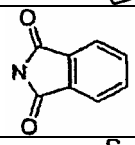
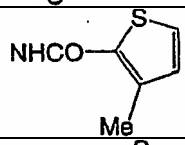
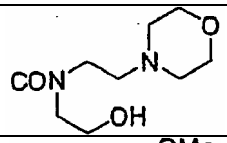
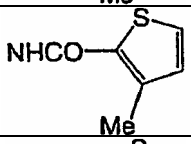
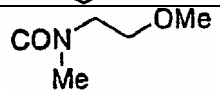
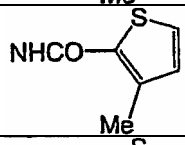
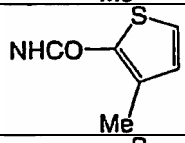
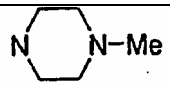
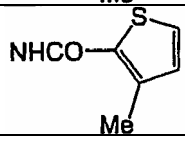
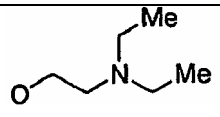
239 *		H		H	
240		H		H	2HCl
241		H		H	2HCl
242 *		H		H	
243		OMe		H	
244 *		H		H	
245 *		H		H	
246		H		H	2HCl

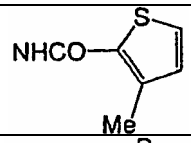
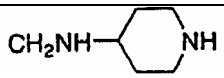
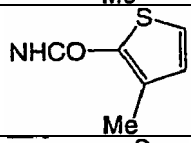
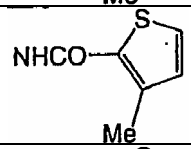
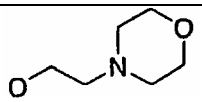
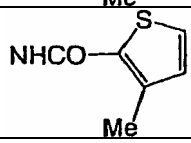
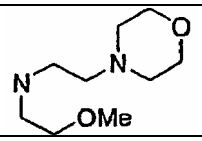
[Tabla 7-4]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
247		H		H	HCl
248 *		H		H	
249		H		H	
250		H	H	F	

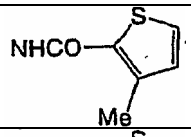
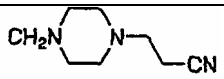
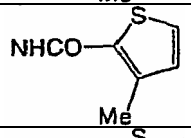
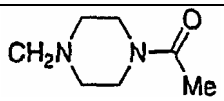
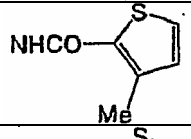
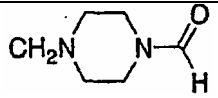
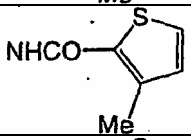
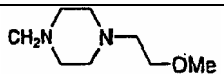
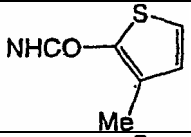
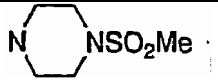
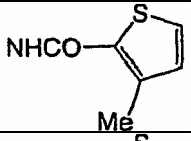
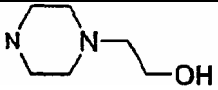
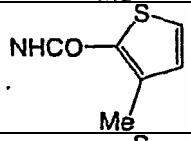
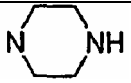
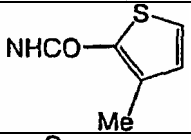
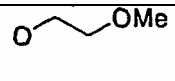
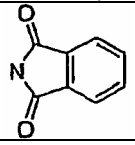
251		H		H	
252 *		H		H	
253 *		H		H	
254		H	H	F	
255		H		H	
256		H		H	

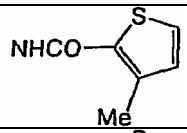
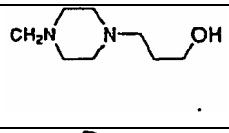
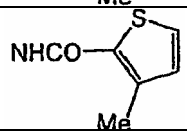
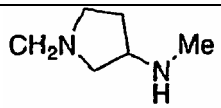
[Tabla 7-5]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
257		H	Cl	H	
258		H	Cl	H	
259		H		H	
260		H		H	
261		OMe	OMe	H	
262		H		H	
263		OMe		H	

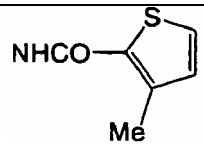
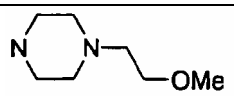
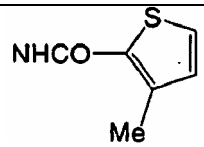
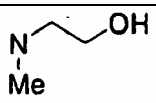
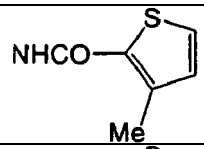
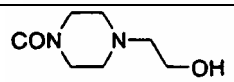
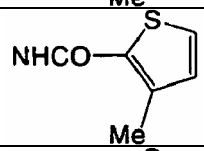
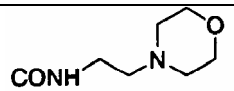
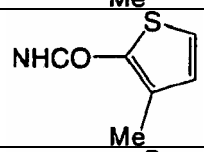
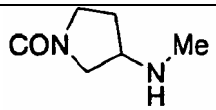
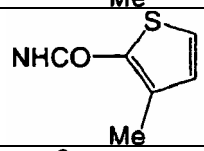
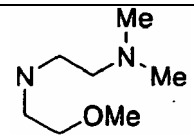
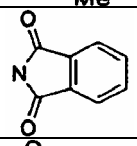
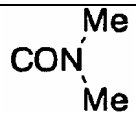
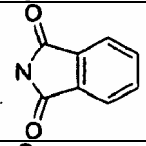
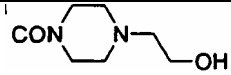
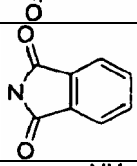
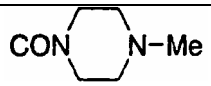
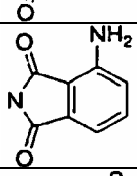
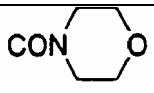
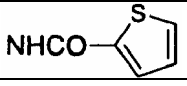
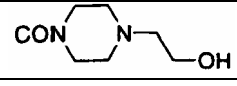
264 *		H		H	
265		H	F	H	
266		OMe		H	
267		H		H	

[Tabla 7-6]

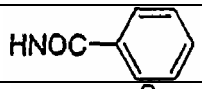
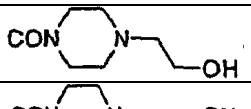
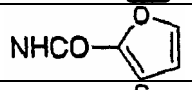
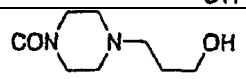
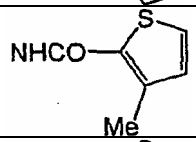
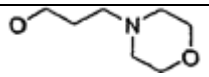
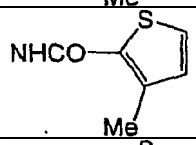
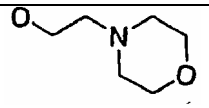
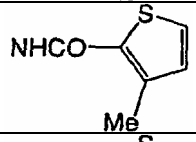
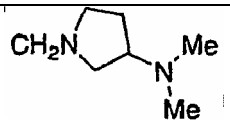
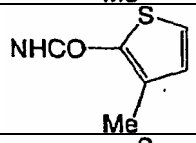
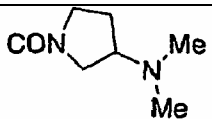
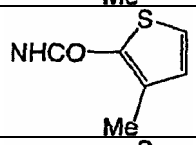
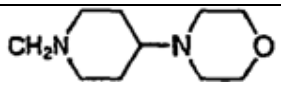
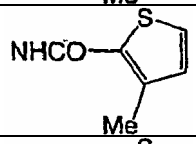
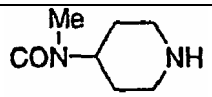
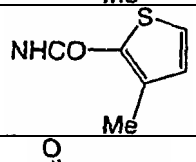
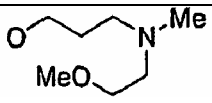
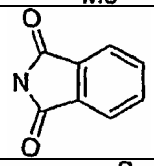
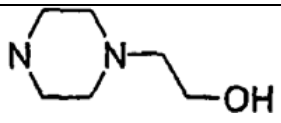
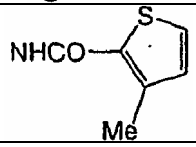
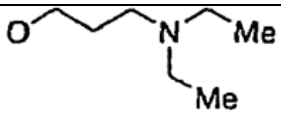
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
268 *		H		H	
269 *		H		H	
270 *		H		H	
271 *		H		H	
272		H		H	
273		H		H	
274		H		H	
275		H		H	
276		H		H	

277 *		H		H	
278 *		H		H	

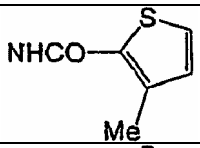
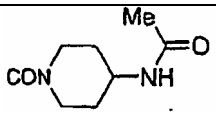
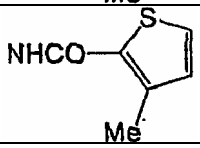
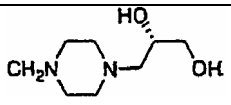
[Tabla 7-7]

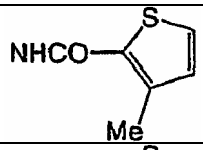
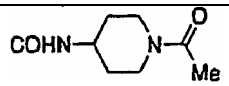
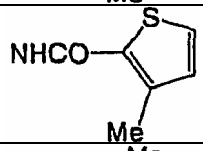
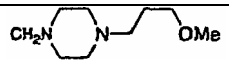
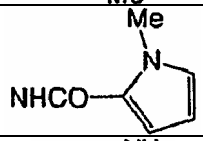
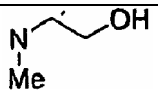
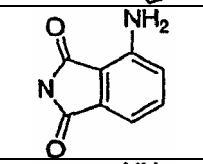
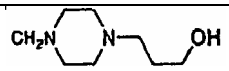
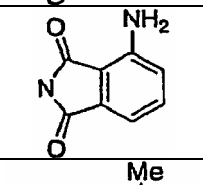
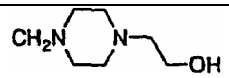
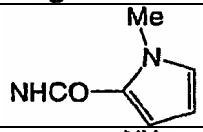
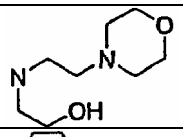
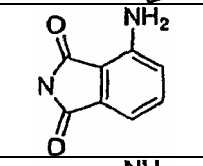
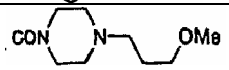
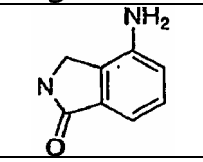
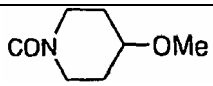
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
279		H		H	
280		H		H	
281		H		H	
282		H		H	
283		H		H	
284		H		H	
285		H		H	
286		H		H	
287		H		H	
288		H		H	
289		H		H	

[Tabla 7-8]

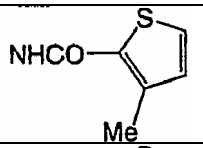
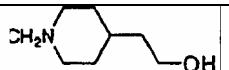
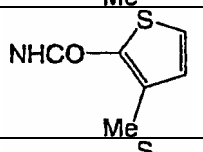
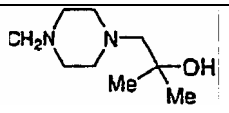
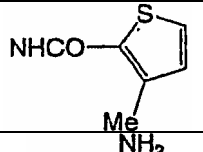
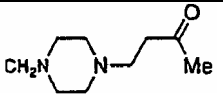
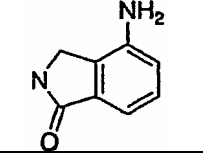
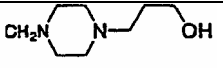
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
290		H		H	
291		H		H	
292		H		OMe	
293		H		OMe	
294 *		H		H	
295		H		H	
296 *		H		H	
297		H		H	
298		H		OMe	
299		H		H	
300		H		OMe	

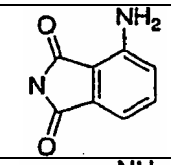
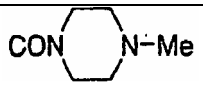
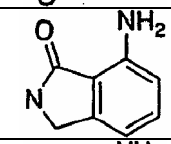
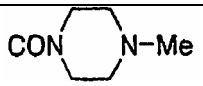
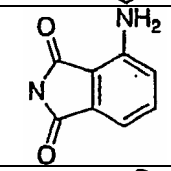
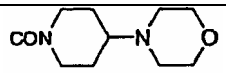
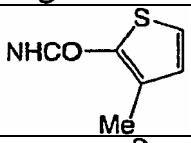
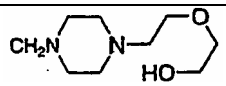
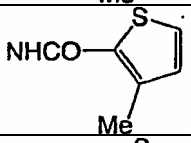
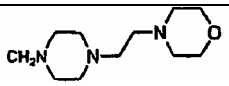
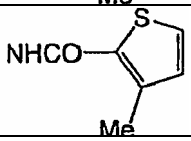
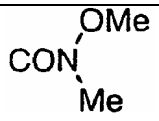
[Tabla 7-9]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
301		H		H	
302 *		H		H	

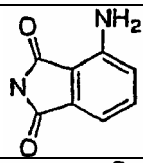
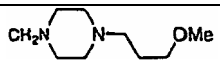
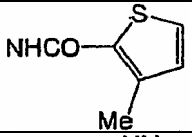
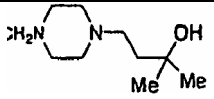
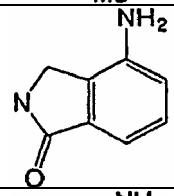
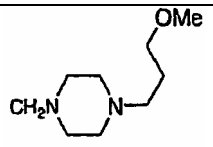
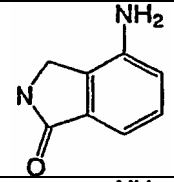
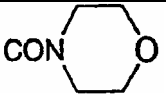
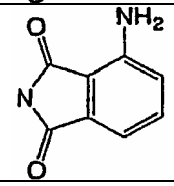
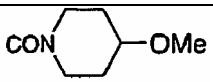
303		H		H	
304 *		H		H	
305		H		H	
306		H		H	
307		H		H	
308		H		H	
309		H		H	
310		H		H	

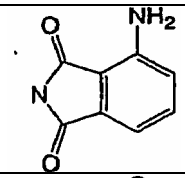
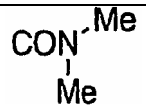
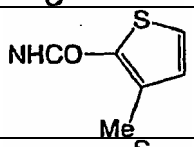
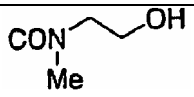
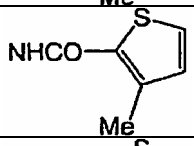
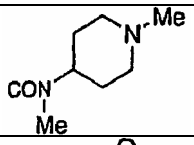
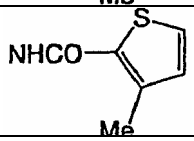
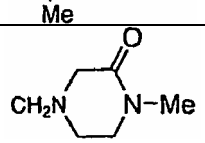
[Tabla 7-10]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
311 *		H		H	
312 *		H		H	
313 *		H		H	
314		H		H	

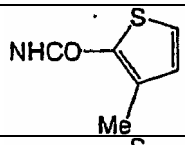
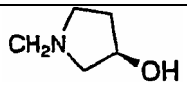
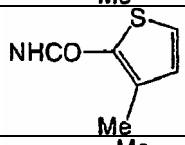
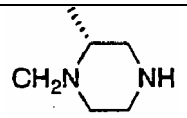
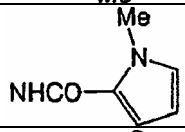
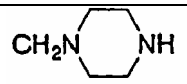
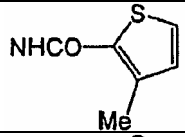
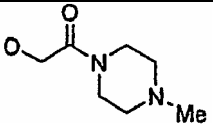
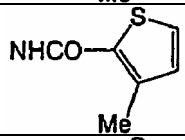
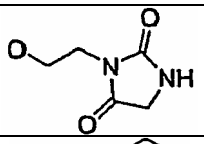
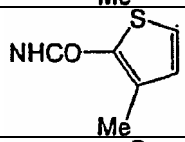
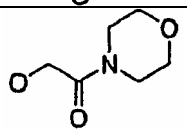
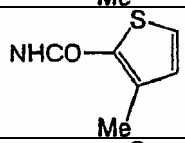
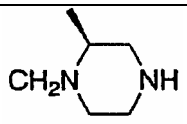
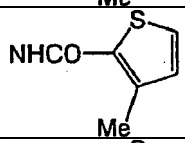
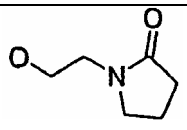
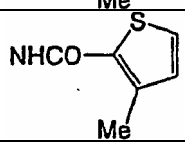
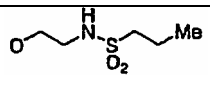
315		H		H	
316		H		H	
317		H		H	
318 *		H		H	
319 *		H		H	
320		H		H	

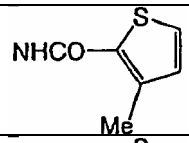
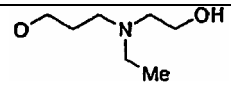
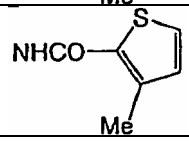
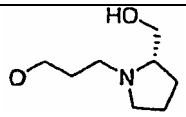
[Tabla 7-11]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
321		H		H	
322 *		H		H	
323		H		H	
324		H		H	
325		H		H	

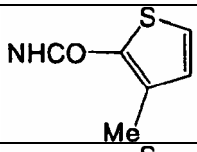
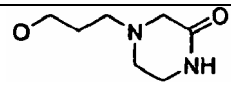
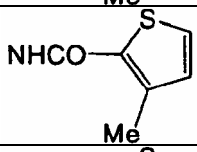
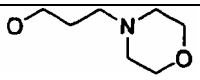
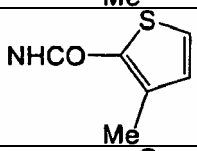
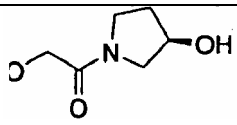
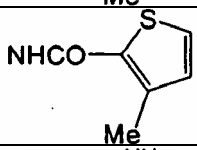
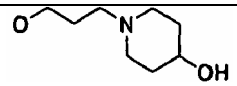
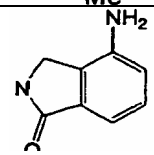
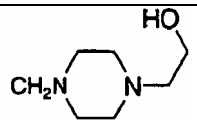
326		H		H	
327		H		H	
328		H		H	
329 *		H		H	

[Tabla 7-12]

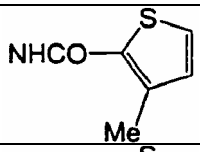
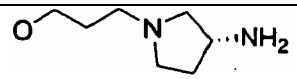
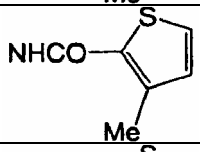
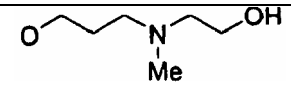
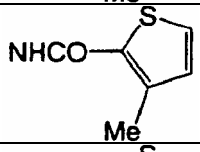
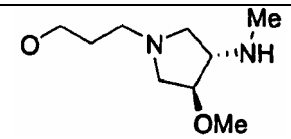
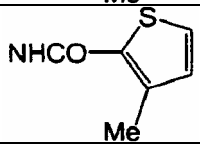
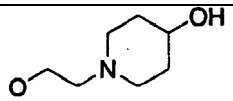
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
330 *		H		H	
331 *		H		H	
332 *		H		H	
333		OMe		H	
334		OMe		H	
335		OMe		H	
336 *		H		H	
337		OMe		H	
338		OMe		H	

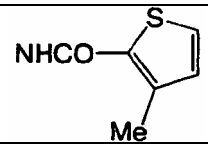
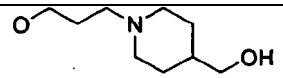
339		OMe		H	
340		OMe		H	

[Tabla 7-13]

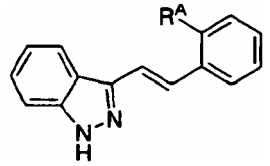
Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
341		OMe		H	
342		OMe		H	
343		OMe		H	
344		OMe		H	
345		H		H	

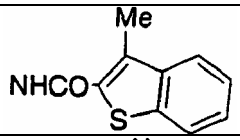
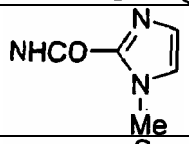
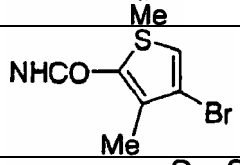
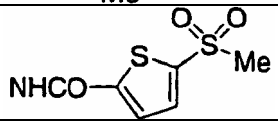
[Tabla 7-14]

Número de compuesto	R^A	R^B	R^C	R^D	Sal
346		OMe		H	
347		OMe		H	
348		OMe		H	
349		OMe		H	

350		OMe		H	

[Tabla 8]



Número de compuesto	R^A	Sal
351		
352		
353		
354		

A continuación, se ilustrarán las actividades farmacológicas de compuestos típicos con referencia a los ejemplos de prueba.

Ejemplo de prueba 1: Actividad citostática sobre línea celular de carcinoma de sangre y línea celular de carcinoma sólido que se ha notificado como IGF dependiente.

Las tasas citostáticas de un compuesto de prueba sobre líneas celulares NCI-H929 y KMS-11 de mieloma múltiple humano se determinaron de la siguiente manera.

Para cultivar NCI-H929, se usó medio del Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Gibco, n.º de catálogo 11875-093) que contenía suero bovino fetal al 15% (Gibco, n.º de catálogo 10099-141), piruvato de sodio 1 mmol/l (Gibco, n.º de catálogo 11360-070), HEPES 10 mmol/l (Gibco, n.º de catálogo 15630-80), glucosa 4,5 g/l (Sigma, n.º de catálogo G8769), 2-mercaptoetanol 0,05 mmol/l (Nacalai Tesque, n.º de catálogo 21418-42) y penicilina/estreptomicina (1:1) (Gibco, n.º de catálogo 15140-122). Para cultivar células KMS-11, se usó medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10% y penicilina/estreptomicina (1:1). Se inocularon 80 µl de las células NCI-H929 que tenían una concentración de $1x10^5$ células/ml (o las células KMS-11 que tenían una concentración de $7,5x10^4$ células/ml) a cada pocillo de una placa TC MICROWELL 96U (Nalge Nunc International, n.º de catálogo 163320) y se cultivó en un incubador de gas dióxido de carbono al 5% a 37ºC durante 24 horas. Se añadieron 20 µl de una disolución del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) que se preparó para hacer la concentración final de hasta 1 µmol/l o 10 µmol/l, a cada pocillo. Se añadieron en cada caso 20 µl de DMSO al pocillo control y al pocillo de blanco hasta una concentración final del 0,1%. Tras añadir el compuesto de prueba, se incubaron las células en un incubador de gas dióxido de carbono al 5% a 37ºC durante 72 horas excepto el pocillo de blanco. Tras añadir 20 µl de reactivo WST-1 {sal de sodio de disulfonato de 4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benceno} (Roche Diagnostics K.K., n.º de catálogo 1644807), que se diluyó hasta el 50% mediante medio RPMI a cada pocillo, se incubaron las células adicionalmente a 37ºC durante 2 horas. Entonces, se midieron las absorbancias a 450 nm (longitud de onda de referencia: 690 nm) con un espectrofotómetro de microplaca SPECTRA max 340PC (Molecular Devices Corporation). Se determinó el crecimiento relativo (%) de un pocillo al que se le había añadido el compuesto de prueba y se había cultivado durante 72 horas mientras se ajustaba la absorbancia de un pocillo al que no se le había añadido compuesto de prueba sino DMSO solo y se había cultivado durante 72 horas (control) como el 100% y la de un pocillo al que se le habían añadido fármacos (blanco) como el 0%. Se

determinó la tasa citostática (%) del compuesto de prueba restando el crecimiento relativo calculado a 100. Cuanto más elevada la tasa citostática, más fuerte mostraba el compuesto de prueba actividad citostática sobre la célula.

Se determinaron las tasas citostáticas del compuesto de prueba sobre la línea celular AsPC-1 de cáncer pancreático humano y la línea celular Colo205 de cáncer de colon humano de la siguiente manera.

Para cultivar AsPC-1, se usó medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 20%, piruvato de sodio 1 mmol/l, HEPES 10 mmol/l, glucosa 4,5 g/l y penicilina/estreptomicina (1:1). Se cultivaron las células Colo205 usando medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10%, piruvato de sodio 1 mmol/l, HEPES 10 mmol/l, glucosa 4,5 g/l y penicilina/estreptomicina (1:1). Se inocularon 80 µl de las células AsPC-1 que tenían una concentración de $5x10^4$ células/ml (o las Colo205 que tenían una concentración de $5x10^4$ células/ml) a cada pocillo de una placa TC MICROWELL 96F (Nalge Nunc International, n.º de catálogo 167008) y se cultivó en un incubador de gas dióxido de carbono al 5% a 37ºC durante 24 horas. Se añadieron 20 µl de una disolución del compuesto de prueba en DMSO que se preparó para hacer la concentración final de hasta 1 mmol/l o 10 mmol/l, a cada pocillo. Se añadieron en cada caso 20 µl de DMSO al pocillo control y al pocillo de blanco hasta una concentración final del 0,1%. Tras añadir el compuesto de prueba, se incubaron las células en un incubador de gas dióxido de carbono al 5% a 37ºC durante 72 horas excepto el pocillo de blanco. Tras añadir 20 µl de reactivo WST-1 que se diluyó hasta el 50% mediante medio RPMI a cada pocillo, se incubaron las células adicionalmente a 37ºC durante 2 horas. Entonces, se determinaron las absorbancias a 450 nm (longitud de onda de referencia: 690 nm) con un espectrofotómetro de microplaca SPECTRA max 340PC. Entonces se determinó la tasa citostática (%) de manera similar a las líneas celulares de mieloma múltiple anteriores.

Los resultados del ejemplo de prueba 1 se muestran en las tablas 9-1 a 9-8.

Tabla 9-1: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
1	105,1	80,2		
3	114,9	118,1		
4	114,5	129,9		
5	116,3	128,7		
6	115,1	119,8		
7	115,4	120,9		
8	117,7	126,1		
9	59,0	99,8		
10	113,2	102,4		
11	116,3	120,5		
12	117,5	119,6		
13	115,5	104,7		
14	113,5	109,9		
15	93,6	95,1		
16	64,7	85,2		
17	115,1	127,0		
18	112,7	124,1		
19	131,8	109,7		
20	129,8	107,2		
21	113,7	94,0		
23	130,0	109,0		
24	115,5	109,7		
25	116,0	105,7		
27	119,1	114,0		
28	116,2	109,3		
29	117,0	111,9	66,1	114,1
30	115,4	115,1		
31	114,0	117,2		
32	112,7	125,5		
33	108,0	115,1		
34	112,8	115,7		
35	109,7	124,7		
36	112,4	116,3		
37	111,7	112,4		
38	65,0			
39	68,8	91,0		

Tabla 9-2: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
40	125,1	108,5		
41	121,1	109,0	85,5	115,3
42	125,8	109,2		
43	113,0	112,5		
44	115,1	112,6		
45	115,0	98,3		
46	118,4	115,2	120,2	112,2
47	100,2	92,1		
48	111,1	90,1		
52	118,8	128,4		
53	113,9	125,7		
54	118,4	125,6		
55	114,6	132,1		
56	115,7	133,7		
57	117,3	141,2		
58	69,8	118,7		
59	110,4	106,4		
60	63,9	102,7		
61	123,8			
62	120,4			
63	108,9	124,7		
64	108,5	123,7		
65	108,8	120,0		
66	110,7	114,5		
67	118,9	100,1		
68	114,1	112,0		
69	115,9	113,7		
70	114,7	112,8		
71	115,0	114,4		
73	80,0	90,4		
76	108,8	126,0		
77	110,6	126,3		
78	114,5	107,4		
83	114,5	107,4		
84	113,2	107,4		
85	134,1	124,0	125,2	116,5
86	116,2	126,3		
87	95,0	78,1		

Tabla 9-3 : tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
88	115,7			
89	113,5	137,6		
90	114,3	135,8		
91	115,4	143,6		
92	70,1			
94	124,8	142,7		
95	121,4	138,2		
96	117,3	117,0		
97		100,2		
98	66,3			
99		118,4		
100	121,5	114,9	107,8	121,4
101		117,0		
102	125,3			
103	129,8			
104	130,1			
105	120,2	120,5		
106	112,1	115,3		

107	118,6	119,1		
108	123,1	110,5	87,9	120,6
109	115,8	116,9	114,2	123,1
110	116,1	118,3		
111	119,8	111,6		
112		125,5		
113		121,0		
115	120,0	115,5	108,7	121,6
116	118,3	114,0		
117	119,3	114,9		
118	115,7	113,6		
119	116,7	115,5		
120	115,5	114,2		
130	126,3			
131	121,5			
132	108,1	111,7		

Tabla 9-4: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
133	62,9			
134	92,8	52,5		
136	87,7	38,4		
137	114,0	51,2		
138	113,9	101,4		
140	103,9	58,9		
141	113,8	116,7		
142	104,3	84,9		
145	125,6	116,3		
151	103,5	83,2		
152	121,8	115,7	72,1	86,7
153	122,0	128,8	77,0	114,1
156	115,4	115,1		
158	113,1	107,6		
159	104,0	75,5		
161	113,3	92,8		
168	105,6			
174	108,8	82,6		
193	124,3	167,0		
194	119,0	142,8	75,3	97,9
195	110,6	97,7		
213	126,6	120,9		
216	109,4	90,9		

Tabla 9-5: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
217	112,9	128,1	91,9	122,0
218	111,8	106,4		
219	111,3	108,2		
220	110,5	97,9		
222	118,1	108,2	113,7	123,3
223	118,6	119,8		
224	119,1	119,1		
227	112,6	52,9		
228	113,6	58,0		
229	121,4	66,8		
230	124,2	93,8		
231	121,5	80,2		
232	123,7	115,5		
233	118,2	101,7	89,1	123,3
234	118,5	110,6		
235	115,4	109,2		

236	123,1	139,2		
237	119,8	143,9		
238	126,4	132,4		
239	114,9	151,6	101,5	121,4
240	105,1	67,0		
241	112,0	118,0	103,6	121,4
242	111,1	106,8	87,1	119,7
244	126,9	123,5		
245	126,2	118,1	101,9	120,9
246	126,7	128,9		
247	126,6	133,0	117,3	122,7
248	114,3	112,8		
249	113,4	113,1		
251	112,5	114,1		
252	120,1	112,9		
253	119,2	108,9	100,0	121,6
254	115,5	81,2		
255	121,4	97,6		
256	122,4	105,2		
259	117,8	103,5		
260	118,9	118,5		

Tabla 9-6: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
261	115,3	120,8		
262	119,1	118,8		
263	116,0	126,2	103,4	120,5
264	110,9	58,5		
265	115,1	96,9		
266	117,6	130,8		
267	118,1	133,8		
268	117,7	129,1		
269	119,0	132,0		
270	120,6	129,0		
271	118,8	123,2		
272	120,1	135,4		
273	115,4	111,0		
274	114,4	108,1		
275	117,9	115,7		
277	119,3	107,1		
278	111,6	102,9		
279	111,8	111,3		
280	112,2	109,0		
281	128,0	114,7		
282	129,5	122,9		
283	127,8	115,5		
284	121,2	130,8		
288	117,8	109,4	94,5	120,1
289	101,5	73,6		
290	93,8			
292	112,7	121,5		
293	110,4	118,7		
294	117,6	115,5		
295	118,2	117,8		
296	117,0	112,5		
297	116,5	94,5		
298	117,4	109,7		
300	119,4	115,8		
301	118,8	100,1		
302	115,1	99,4		
303	115,0	106,4		

304	114,9	104,6		

Tabla 9-7: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
305	117,7	110,2		
306	115,5	112,2		
307	114,2	109,5		
308	118,3	128,1		
309	115,3	112,7		
310	105,3			
311	117,1	110,8		
312	115,1	108,2	101,1	120,3
313	115,2	107,9		
315	112,8	105,5		
317	114,1	104,8		
318	122,1	102,1	103,0	120,4
319	122,4	102,6		
320	122,8	112,1		
321	121,7	102,3		
322	122,0	106,0		
323	107,6	73,8		
325	118,4	100,1		
326	118,5	102,1		
327	115,5	98,0		
328	115,6	105,1		
329	131,9	115,6		
330	131,3	112,4		
331	116,1	102,2		
332	113,9	89,9		
333	118,1	119,0		
334	110,8	97,5		
335	117,0	109,6		
336	131,0	115,1		
337	120,5	121,1		
338	119,7	122,1		
339	119,0	118,0		
340	121,4	117,5		
341	119,6	123,8		
342	118,7	122,6		
343	127,5	79		
344	132,9	117,1		

Tabla 9-8: tasa citostática (%)

Número de compuesto	H929 (10 µmol/l)	KMS-11 (10 µmol/l)	AsPC-1 (10 µmol/l)	Colo205 (10 µmol/l)
346	114,2	97,2		
347	116,4	116,5		
348	115,8	116,7		
349	116,3	117,2		
350	117,2	117,2		
352	108,0	84,8		
353	104,2	77,4		

Ejemplo de prueba 2: actividad inhibidora de IGF-1R

Se midió la actividad inhibidora de IGF-1R de la siguiente manera.

Como IGF-1R, se usó enzima recombinante activa (n.º de catálogo 14-465) adquirida de Upstate Co. En una placa de 96 pocillos (FIA-PLATE BLACK de 96 pocillos FALT-BOTTOM HIGH BINDING, Greiner Bio-one, n.º de catálogo 655077) recubierta con NeutroAvidin (Pierce, n.º de catálogo 31000), se inmovilizó ácido poliglutámico-péptido de tirosina biotinilado (Nihon Schering K.K., n.º de catálogo 61GT0BAA) y entonces se bloqueó con gelatina al 0,25% para usarse como una placa para medir la reacción de cinasa. Por separado se preparó una disolución que contenía en concentraciones finales, IGF-1R (200 µg/l), Tris·HCl (pH 7,5) (20 mmol/l), Na_3VO_4 (0,1 mmol/l), $MgCl_2$ (1 mmol/l),

$MnCl_2$ (10 mmol/l), ATP (10 µmol/l), 2-mercaptoetanol (0,04%), BSA (albúmina sérica bovina) (0,1%), DMSO (0,1%), compuesto de prueba (10 µmol/l). Se añadió la disolución (50 µl cada uno) a los pocillos de la placa para medir la reacción de cinasa y entonces, se realizó la reacción enzimática durante 30 minutos a 24ºC. Se lavó la placa con TBS-T [Tris·Cl (pH 7,5) 10 mmol/l, NaCl 150 mmol/l, Tween 20 al 0,05% (Bio-Rad, n.º de catálogo 170-6531)] 4 veces, entonces se hizo reaccionar con anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio, se lavó adicionalmente con TBS-T 4 veces y entonces, se midió con fluoroinmunoensayo de resolución temporal (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de medición 615 nm). El valor de un pocillo al que no se le había añadido el compuesto de prueba se consideró del 100% y el de un pocillo al que no se le habían añadido la enzima y el compuesto de prueba se consideró del 0%. Se midió la actividad relativa (%) del pocillo al que se le añadió enzima y el compuesto de prueba y restando el valor calculado a 100, se determinó la actividad inhibidora de IGF-1R del compuesto de prueba (%).

Los resultados del ejemplo de prueba 2 se muestran en las tablas 10-1 a 10-5.

Tabla 10-1: actividad inhibidora (%) a 10 µmol/l

Número de compuesto	actividad inhibidora (%)	Número de compuesto	actividad inhibidora (%)
1	71,2	42	98,9
3	99,1	43	96,3
4	98,5	44	98,0
5	99,1	45	97,4
6	97,8	46	97,8
7	98,6	47	90,1
8	99,5	48	99,3
9	74,3	49	102,7
10	99,1	50	98,5
11	99,4	51	100,1
12	96,1	52	98,5
13	96,9	53	98,9
14	96,5	54	96,7
15	55,4	55	98,9
16	59,2	56	99,3
17	98,3	57	98,3
18	96,4	58	86,0
19	95,3	59	86,3
20	97,3	60	77,4
21	88,2	61	94,5
23	95,4	62	95,7
24	97,4	63	99,2
25	86,0	64	97,0
26	67,8	65	97,9
27	99,3	66	93,6
28	95,2	67	95,6
29	97,9	68	97,4
30	97,6	69	101,4
31	99,7	70	100,7
32	98,6	71	99,4
33	92,4	72	82,7
34	99,2	73	88,0
35	98,4	74	97,6
36	98,6	75	90,4
37	99,1	76	99,2
38	93,0	77	101,4
39	59,1	78	100,1
40	98,8	79	97,2
41	98,6	80	96,6

Tabla 10-2: actividad inhibidora (%) a 10 µmol/l

Número de compuesto	actividad inhibidora (%)	Número de compuesto	actividad inhibidora (%)
81	60,7	107	92,8
82	84,7	108	95,0
83	96,3	109	102,6
84	100,2	110	96,3

85	99,5	111	98,1
86	97,8	112	98,5
87	92,6	113	98,6
88	97,5	114	92,0
89	98,4	115	100,1
90	97,0	116	103,3
91	98,7	117	101,2
92	66,5	118	101,7
93	70,6	119	101,5
94	95,4	120	97,5
95	97,2	121	98,6
96	100,0	123	95,9
97	97,1	124	98,9
98	98,4	125	100,9
99	97,4	126	98,8
100	98,6	127	101,9
101	100,0	128	98,8
102	97,8	129	99,9
103	97,0	130	98,3
104	98,3	131	94,1
105	94,8	132	98,0

Tabla 10-3: actividad inhibidora (%) a 10 µmol/l

Número de compuesto	actividad inhibidora (%)	Número de compuesto	actividad inhibidora (%)
133	70,4	175	100,0
134	93,4	176	100,1
135	86,6	177	99,4
136	85,3	178	71,1
137	94,3	179	99,6
138	97,2	180	98,1
139	93,9	181	98,9
140	92,1	182	97,9
141	97,1	183	59,1
142	92,8	185	93,2
143	94,9	186	101,6
145	93,4	187	98,2
146	78,3	188	99,4
149	70,0	189	101,8
151	100,3	190	96,9
152	99,5	191	102,2
153	99,8	192	92,3
154	97,1	193	100,5
155	97,9	194	102,4
156	97,6	195	100,2
157	96,0	196	99,8
158	99,5	197	101,4
159	99,9	198	87,2
160	98,4	199	99,4
161	95,9	200	67,5
162	101,7	201	99,1
163	100,4	202	85,9
164	99,1	203	101,3
165	93,8	204	99,8
167	94,1	205	89,8
168	99,0	206	101,2
169	88,4	207	98,1
170	69,8	208	96,1
171	87,2	209	99,5
173	97,8	210	96,5
174	102,8	211	86,7

Tabla 10-4: actividad inhibidora (%) a 10 µmol/l

Número de compuesto	actividad inhibidora (%)	Número de compuesto	actividad inhibidora (%)
212	83,6	254	99,5
213	99,0	255	100,1
215	81,2	256	100,0
216	96,5	257	101,8
217	96,6	258	100,2
218	98,6	259	102,5
219	99,4	260	101,6
220	99,3	261	100,8
221	95,8	262	103,0
222	98,7	263	100,9
223	100,8	264	101,7
224	100,1	265	98,4
225	95,0	266	102,8
226	97,8	267	100,3
227	98,9	268	101,4
228	100,1	269	100,7
229	99,3	270	100,1
230	98,9	271	102,5
231	99,7	272	101,1
232	100,7	273	103,5
233	106,4	274	104,2
234	101,7	275	98,6
235	98,3	276	99,6
236	99,5	277	99,5
237	100,4	278	100,1
238	97,1	279	98,2
239	101,1	280	97,6
240	103,3	281	97,2
241	101,0	282	99,2
242	102,1	283	101,1
244	101,7	284	97,5
245	99,9	285	99,0
246	100,2	286	96,1
247	101,6	287	97,1
248	100,5	288	97,9
249	100,3	289	93,5
250	98,9	290	95,7
251	101,5	291	97,7
252	100,9	292	97,2
253	98,7	293	98,9

Tabla 10-5: actividad inhibidora (%) a 10 µmol/l

Número de compuesto	actividad inhibidora (%)	Número de compuesto	actividad inhibidora (%)
294	98,2	325	100,2
295	97,2	326	102,6
296	99,9	327	100,8
297	101,3	328	97,9
298	94,2	329	104,8
299	92,9	330	101,7
300	97,2	331	103,4
301	98,3	332	102,6
302	100,8	333	108,7
303	100,5	334	101,6
304	102,5	335	102,0
305	100,3	336	101,3
306	100,3	337	97,4
307	100,2	338	99,0
308	99,1	339	103,6
309	97,1	340	103,2

310	97,9	341	104,7
311	103,5	342	101,6
312	105,0	343	98,4
313	100,7	344	97,4
314	101,8	345	105,4
315	105,5	346	113,6
316	103,4	347	105,7
317	102,7	348	108,6
318	94,7	349	101,9
319	100,4	350	111,0
320	102,1	351	99,1
321	100,8	352	102,7
322	99,1	353	101,5
323	105,8	354	97,1
324	101,7		

Puede usarse el compuesto (IIIb), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como tales pero es deseable proporcionarlos como diversas formulaciones farmacéuticas. Además, las formulaciones farmacéuticas son para uso animal y humano.

La formulación farmacéutica asociada con la presente invención puede comprender, como principios activos, el compuesto (IIIb), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como tales o como mezclas con otros principios activos para tratamientos. La formulación farmacéutica de la presente invención puede formularse mezclando el principio activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y mediante el método bien conocido en el campo técnico de la farmacia.

Como vía de administración, es deseable usar la vía más eficaz para el tratamiento, tal como oral o parenteral. Los ejemplos de la administración parenteral incluyen administración intravenosa o similares.

Los ejemplos de la forma de administración incluyen, por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, jarabes, inyecciones y similares.

En la fabricación de preparaciones líquidas, tales como jarabes, que son adecuadas para la administración oral, puede usarse agua, sacáridos tales como sacarosa, sorbitol y fructosa, glicoles tales como polietilenglicol y propilenglicol, aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja, antisépticos tales como p-hidroxibenzoato, aromas tales como aroma de fresa y aroma de menta. En la fabricación de comprimidos, polvos y gránulos, pueden usarse excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa y manitol, disgregantes tales como almidón y alginato de sodio, lubricantes tales como estearato de magnesio y talco, aglutinantes tales como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y gelatina, tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos y plastificantes tales como glicerina etc.

La preparación adecuada para administración parenteral preferiblemente consiste en una preparación acuosa esterilizada que comprende el compuesto activo que es isotónica con respecto a la sangre del receptor. Por ejemplo, en el caso de una inyección, se prepara una disolución para inyección usando un vehículo que consiste en una solución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de una solución salina y una disolución de glucosa, o similares.

En una preparación parenteral de este tipo, también es posible añadir uno o más componentes auxiliares seleccionados de diluyentes, antisépticos, aromas, excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos, plastificantes, etc. Que se ejemplificaron anteriormente para la preparación oral.

La dosis y la frecuencia de administración del compuesto (IIIb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo varían dependiendo de la forma farmacéutica, edad, peso corporal del paciente y del síntoma que se va a tratar o su gravedad, etc. En general, pueden administrarse por vía oral en una cantidad de 0,01 mg a 1 g/adulto, preferiblemente en una cantidad de 0,05 a 50 mg/adulto por día, una o varias veces al día. Cuando se administran por vía parenteral, por vía intravenosa o similares, pueden administrarse, por ejemplo, en una cantidad de 0,001 a 100 mg/adulto, preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 10 mg/adulto por día, una o varias veces al día. Sin embargo, la cantidad y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de las diversas condiciones anteriores.

La presente invención se ilustrará en más detalle con los ejemplos a continuación que de ninguna manera limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplo 28: (*E*)-N-{2-[2-(1*H*-indazol-3-il)vinil]fenil}pirazin-2-carboxamida (compuesto 28)

Se disolvió (E)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenilamina (60 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) y a la disolución se le añadió ácido 2-pirazincarboxílico (38 mg, 0,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (51 mg, 0,33 mmol), 4-metilmorfolina (47 µl, 0,51 mmol) y EDC (68 mg, 0,36 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo en etanol para obtener el compuesto 28 (25 mg, 30%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 13,14 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 342 $[M+H]^+$

Ejemplo 29: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto 29)

Se disolvió ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (1,49 g, 11,9 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) y a la disolución se le añadió cloruro de tionilo (1,3 ml, 17,85 mmol) y DMF (276 µl, 3,57 mmol) a 0ºC, se agitó a 40ºC durante 2 horas y entonces se concentró la mezcla. Se disolvió la mezcla en THF, se le añadió una disolución de (E)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenilamina (700 mg, 2,98 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,93 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, se agitó a 60ºC durante 4 horas. Además, se añadieron carbonato de potasio y metanol (10 ml) a la mezcla y se agitó durante un rato y entonces se añadió agua. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se resuspendió con etanol para obtener el compuesto 29 (703 mg, 69%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 6,12 (dd, *J* = 3,8, 3,8 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,1 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 343 $[M+H]^+$

Ejemplo 108: (E)-N-{5-hidroximetil-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 108)

De manera similar al ejemplo 1, se disolvió bromuro de (1H-indazol-3-ilmetil)trifenilfosfonio (4,10 g, 8,66 mmol) en metanol (60,0 ml) y se obtuvo un producto en bruto de éster metílico del ácido 4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-3-nitrobenzoico (0,20 g, 0,62 mmol) a partir de ácido metílico de 4-formil-3-nitrobenzoico (2,44 g, 9,53 mmol) y carbonato de potasio (2,93 g, 17,3 mmol). Se suspendió el producto en tolueno y se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (0,95 mol/l, 2,60 ml, 2,48 mmol) al mismo a -78ºC. Entonces, se calentó la mezcla de reacción hasta 0ºC y se trató mediante sulfato de sodio para obtener {4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-3-nitrofenil}metanol. De manera similar al ejemplo 2, se obtuvo {3-amino-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}metanol (86 mg, 100%) a partir de {4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-3-nitrofenil}metanol (100 mg, 0,34 mmol), estaño (121 mg, 1,02 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,30 ml).

De manera similar al ejemplo 29, se obtuvo el compuesto 108 (67,0 mg, 51%) a partir de ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico (50,0 mg, 0,68 mmol), cloruro de tionilo (0,08 ml, 1,02 mmol), DMF (0,02 ml), {3-amino-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}metanol (86,0 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,68 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 390 $[M+H]^+$

Ejemplo 224: clorhidrato de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 224)

ETAPA 1

Se disolvió el compuesto 108 (0,30 g, 0,77 mmol) en DMF (12 ml) y a la disolución se le añadió trifenilfosfina (0,45 g, 1,5 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,51 g, 1,5 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo y se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,27-7,70 (m, 7H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,87 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 390 $[M+H]^+$

ETAPA 2

Se disolvió el bromuro obtenido en la etapa 1 en THF y a la disolución se le añadió trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y

morfolina (0,22 ml, 2,3 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la reacción, a la mezcla se le añadió acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de cloroformo a cloroformo/ metanol=9/1). Se obtuvo el compuesto 224 (0,17 g, 42%) a partir de metanol (5,0 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (1,0 ml).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 3,14-3,32 (m, 4H), 3,73-3,99 (m, 4H), 4,38 (a, 2H), 7,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H) 7,54-7,64 (m, 3H), 7,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,6,6 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 10,0 (a, 1H), 10,7 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 232: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 232)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 232 (18 mg, 15%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,10 g, 0,22 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol) y metanosulfonilpiperazina (67 mg, 0,33 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (a, 4H), 4,22 (a, 4H), 4,38 (a, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,41-7,57 (m, 3H), 7,64 (s, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 10,0 (a,1H), 13,2 (a, 1H). APCI-MS (m/z); 536 $[M+H]^+$

Ejemplo 233: (R)-(E)-N-{5-(3-aminopirrolidin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 233)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo éster terc-butílico del ácido (R)-(E)-1-{4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-3-[(3-metiltiofen-2-ilcarbonil)amino]bencil}pirrolidin-3-il)carbámico a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,40 g, 0,88 mmol) obtenida en al etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,37 ml, 2,6 mmol), éster terc-butílico del ácido (R)-(pirrolidin-3-il)carbámico (0,2 g, 1,1 mmol). Se disolvió el producto en metanol (5,0 ml) y se añadió al mismo disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (1,0 ml), seguido por calentamiento a reflujo a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y al residuo se le añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y entonces se extrajo. Se cristalizó el producto en bruto obtenido en acetato de etilo para obtener el compuesto 233 (35 mg, 10%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90-2,19 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,68-2,73 (m, 3H), 3,31 (a, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4, Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,2 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 458 $[M+H]^+$

Ejemplo 234: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 234)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 234 (51 mg, 14%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,76 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 1-metilpiperazina (0,25 ml, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,17 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 3,49 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 235: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 235)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 235 (7,2 mg, 3%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,20 g, 0,44 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol), 4-metanosulfonilpiperidina (0,23 mg, 0,66 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (a, 2H), 2,02 (a, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,96-3,01 (m, 3H), 3,27-3,31 (m; 2H), 3,53 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 535 $[M+H]^+$

Ejemplo 236: (E)-N-{5-[(2-dietilaminoetilamino)metil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida

(compuesto 236)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 236 (0,26 g, 81%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,30 g, 0,66 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y dietilaminoetilamina (0,29 ml, 2,0 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,41-2,46 (m, 7H), 2,51 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 2H), 3,74 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 488 $[M+H]^+$

Ejemplo 239: (E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 239)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 239 (1,3 g, 50%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (2,3 g, 5,1 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (2,0 ml, 15 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35-2,42 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,44-3,51 (m, 4H), 4,36 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 502 $[M+H]^+$

Ejemplo 242: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil}fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 242)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo producto en bruto a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (1,2 g, 2,6 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (1,1 ml, 7,7 mmol) y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,57 g, 3,1 mmol). Además, se disolvió el producto en metanol (10 ml), se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (1,0 ml) y se hizo reaccionar a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido de sodio y se cristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto 242 (0,47 g, 40%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (a, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 458 $[M+H]^+$

Ejemplo 244: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 244)

De manera similar al ejemplo 28, se disolvió el compuesto 242 (0,20 g, 0,44 mmol) en DMF (5,0 ml) y se obtuvo el compuesto 244 (62 mg, 27%) a partir de ácido metoxiacético (31 mg, 0,40 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (16 mg, 0,13 mmol) y EDC (85 mg, 0,48 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (a, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,45-7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 530 $[M+H]^+$

Ejemplo 245: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[2-(morfolin-4-il)etilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 245)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 245 (0,52 g, 11%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,42 g, 0,94 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol) y 2-morfolinoetilamina (0,37 g, 2,8 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35-2,37 (m, 4H), 2,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,64 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 502 $[M+H]^+$

Ejemplo 248: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 248)

De manera similar al ejemplo 28, se obtuvo el compuesto 248 (49 mg, 43%) a partir del compuesto 242 (0,10 g, 0,22 mmol), DMF (5,0 ml), ácido glicólico (19 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (10 mg, 0,13 mmol) y EDC (63 mg, 0,33 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,46 (a, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,49 (a, 4H), 3,53 (s, 2H),4,07 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,53 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 516 $[M+H]^+$

Ejemplo 252: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[N-(2-metoxietil)metilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 252)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 252 (0,20 g, 67%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,30 g, 0,64 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,30 ml, 2,0 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (0,20 g, 2,0 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,20 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,62 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 253: (E)-N-{5-[N-(2-hidroxietil)-2-(morfolin-4-il)etilaminometil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 253)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 253 (0,17 g, 49%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,30 g, 0,64 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,30 ml, 2,0 mmol) y N-(2-hidroxietil)-2-(morfolin-4-il)etilamina (0,35 g, 2,0 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 4H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,56-2,63 (m, 4H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 4H),3,68 (s, 2H), 4,60 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 546 $[M+H]^+$

Ejemplo 264: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(piperidin-4-ilaminometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 264)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo un producto en bruto a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,42 g, 0,94 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol) y éster terc-butílico del ácido (piperidin-4-il)carbámico (0,57 g, 2,8 mmol). Se disolvió el producto en metanol (5,0 ml) y a la disolución se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (1,0 ml), seguido por hacerla reaccionar a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido de sodio y se cristalizó en etanol y acetona para obtener el compuesto 264 (0,78 g, 18%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,24 (m, 3H), 1,77-1,99 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 268: (E)-N-{5-[4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 268)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 268 (0,17 g, 31%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,49 g, 1,1 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y 3-piperazin-1-ilpropionitrilo (0,45 g, 3,2 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,44-2,49 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 3H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 511 $[M+H]^+$

Ejemplo 269: (E)-N-{5-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 269)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 269 (88 mg, 16%) a partir de (E)-N-{2-[2-

(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,49 g, 1,1 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y 4-acetilpiperazina (0,42 g, 3,2 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99 (s, 3H), 2,35-2,41 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,44 (a, 4H), 3,53 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 500 $[M+H]^+$

Ejemplo 270: (E)-N-{5-(4-formilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 270)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 270 (43 mg, 8%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,49 g, 1,1 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y 4-formilpiperazina (0,37 g, 3,2 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,42-2,49 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,39 (a, 4H), 3,55 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,39-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 486 $[M+H]^+$

Ejemplo 271: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 271)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 271 (63 mg, 11%) a partir de (E)-N-{2-{2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,49 g, 1,1 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y 1-(2-metoxietil)piperazina (0,47 g, 3,2 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,44-2,50 (m, 10H), 2,51 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,48 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,60 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 516 $[M+H]^+$

Ejemplo 277: (E)-N-{5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil]-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 277)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 277 (0,11 g, 27%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol (0,33 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98-2,03 (m, 2H), 2,24-2,49 (m, 10H), 2,51 (s, 3H), 3,32 (a, 2H), 3,49 (a, 2H), 5,32 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,50 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 516 $[M+H]^+$

Ejemplo 278: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(3-metilpirrolidin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 278)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo un producto en bruto a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 3-[N-(terc-butoxicarbonil)metilamino]pirrolidina (0,46 g, 2,3 mmol). Además, se disolvió el producto en metanol (5,0 ml) y a la disolución se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (2,0 ml), seguido por hacerla reaccionar a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido de sodio y se cristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto 278 (98 mg, 22%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44-1,50 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,23-2,25 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 1H), 3,58 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), (d, 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 294: (E)-N-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 294)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 294 (0,16 g, 44%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 3-(dimetilamino)pirrolidina (0,33 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,13 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,59-2,79 (m, 3H), 3,32 (a, 4H), 3,51-3,67 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 486 $[M+H]^+$

Ejemplo 296: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 296)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 296 (44 mg, 11%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 4-(piperidin-4-il)morfolina (0,39 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39-1,43 (m, 2H), 1,73-2,01 (m, 5H), 2,45-2,49 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,87-2,90 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 6H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 542 $[M+H]^+$

Ejemplo 302: (E)-(S)-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 302)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 302 (44 mg, 11%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y (S)-3-(piperazin-1-il)propano-1,2-diol (0,39 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,51 (a, 11H), 3,34 (a, 5H), 3,52 (a, 2H), 3,65 (a, 1H), 4,52 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 532 $[M+H]^+$

Ejemplo 304: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-metoxipropil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 304)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 304 (85 mg, 18%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 1-(3-metoxipropil)piperazina (0,37 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,58-1,68 (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 10H), 2,51 (a, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (a, 2H), 3,49 (a, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8:00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 530 $[M+H]^+$

Ejemplo 311: (E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 311)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 311 (73 mg, 20%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 4-(2-hidroxietil)piperidina (0,28 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (a, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,83 (a, 4H), 3,30 (a, 4H), 3,42-3,44 (m, 4H), 4,33 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,52-7,34 (m, 3H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (a, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,87 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 501 $[M+H]^+$

Ejemplo 312: (E)-N-{5-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 312)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 312 (35 mg, 9%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-2-ol (0,36 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (s, 6H), 2,14-2,20 (m, 4H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,48 (a, 2H), 4,03 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 530 $[M+H]^+$

Ejemplo 313: (E)-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-oxobutil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida

(compuesto 313)

Se disolvió el compuesto 242 (35 mg, 0,077 mmol) en un disolvente mixto de acetato de etilo (5,0 ml) y THF (1,0 ml) y a la disolución se le añadió metil vinil cetona (0,020 ml, 0,24 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de cloroformo a metanol/cloroformo=1/3) para obtener el compuesto 313 (33 mg, 82%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3H), 2,30-2,60 (m, 10H), 2,51 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 7,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 528 $[M+H]^+$

Ejemplo 318: (E)-N-{5-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 318)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 318 (24 mg, 6%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina (0,40 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,44-2,49 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 8H), 4,01-4,04 (m, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 546 $[M+H]^+$

Ejemplo 319: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazina]-1-ilmetil}fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 319)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 319 (24 mg, 5%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 4-[2-(piperazin-1-il)etil]morfolina (0,46 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34-2,49 (m, 18H), 2,51 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 4H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 571 $[M+H]^+$

Ejemplo 322: (E)-N-{5-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 322)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 322 (25 mg, 6%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol), 2-metil-4-piperazin-1-ilbutan-2-ol (0,40 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (s, 6H), 1,48-1,53 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 8H), 2,51 (s, 3H), 3,32 (a, 2H), 3,48 (a, 2H), 4,70 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 544 $[M+H]^+$

Ejemplo 329: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 329)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 329 (25 mg, 7%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y 1-metilpiperazin-2-ona (0,35 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,51 (s, 3H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 486 $[M+H]^+$

Ejemplo 330: (R)-(E)-N-{5-(3-hidroxipirrolidin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 330)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 330 (77 mg, 22%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1

del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y clorhidrato de (R)-(-)-3-pirrolidinol (1,1 g, 8,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,02-2,07 (m, 2H), 2,49 (a, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 2H), 3,66 (a, 2H), 4,23 (a, 1H), 4,77 (a, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H). 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,86 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 331: (R)-(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 331)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 331 (75 mg, 21%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y éster terc-butílico del ácido (R)-3-metilpiperazina-1-carboxílico (0,46 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,08 (m, 2H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,58-2,79 (m, 2H), 3,31 (a, 5H), 3,93-3,98 (m, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,43 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 332: (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil}fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida (compuesto 332)

ETAPA 1

De manera similar al ejemplo 29, se obtuvo (E)-N-{5-hidroximetil-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida (0,52 g, 74%) a partir de ácido N-metilpirrol-2-carboxílico (0,47 g,3,8 mmol), cloruro de tionilo (0,41 ml, 5,5 mmol), DMF (20 µl, 0,19 mmol) y cloruro de metileno (15 ml), y {3-amino-4-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}metanol (0,50 g, 1,9 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 108, trietilamina (0,79 ml, 5,7 mmol) y THF (10 ml).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3H), 4,53-4,57 (m, 2H), 5,24-5,33 (m, 1H), 6,12-6,17 (m, 1H), 7,01-7,66 (m, 9H), 7,87-8,00 (m, 2H), 9,89 (s, 1H), 13,1 (s, 1H). ESI-EM (m/z); 373 $[M+H]^+$

ETAPA 2

De manera similar a la etapa 1 del ejemplo 224, se obtuvo (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida a partir de (E)-N-{5-hidroximetil-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida (0,50 g, 1,3 mmol) obtenida en la etapa 1, DMF (30 ml), trifenilfosfina (0,79 g, 2,7 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,89 g, 2,7 mmol). Además, de manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo un producto en bruto a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,75 g, 4,1 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,1 mmol). Entonces, se disolvió el producto en metanol (5,0 ml) y a la disolución se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno-metanol 4 mol/l (1,0 ml), seguido por hacerla reaccionar a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido de sodio y se cristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto 332 (0,16 g, 26%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,32-2,49 (m, 4H), 2,68-2,70 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,12-6,15 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,75 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 336: (E)-(S)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 336)

De manera similar a la etapa 2 del ejemplo 224, se obtuvo el compuesto 336 (51 mg, 14%) a partir de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(bromometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (0,35 g, 0,77 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 224, trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y éster terc-butílico del ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico (0,46 g, 2,3 mmol).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,08 (m, 2H), 2,24-2,41 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,58-2,79 (m, 2H), 3,31 (a, 5H), 3,93-3,98 (m, 1H), 7,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,43 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,59 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,84 (a, 1H), 13,1 (a, 1H). ESI-EM (m/z); 472 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 355: Ejemplo de preparación (comprimido)

Se prepara un comprimido que tiene la siguiente formulación de manera convencional.

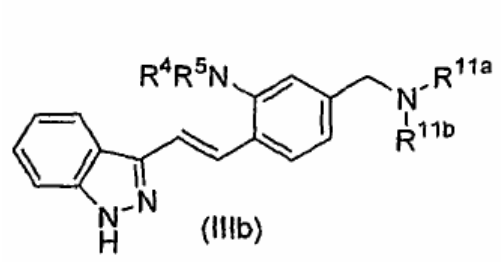
Compuesto 2	5 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de patata	30 mg
Poli(alcohol vinílico)	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Pigmento de alquitrán	cantidad traza

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un inhibidor de IGF-1R que comprende, como principio activo, un derivado de indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de indazol representado por la fórmula (IIIb):



en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa -C(=O)R^{6d} (en el que R^{6d} representa un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido), y

R^{11a} y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R^{11a} y R^{11b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, y

en los que (1) los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido y el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (A),

(2) los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B), y

(3) los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (C);

consistiendo el grupo A en

(1-a) halógeno;

(1-b) hidroxilo;

(1-c) alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo);

(1-d) oxo;

(1-e) carboxilo;

(1-f) alcoxicarbonilo C_{1-10};

(1-g) heteroaroílo;

(1-h) arilsulfonilo;

(1-i) arilo sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en nitro, carboxilo, alquilo C_{1-10}, alcoxilo C_{1-10} y alcoxicarbonilo C_{1-10});

(1-j) un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en nitro, carboxilo, alquilo C_{1-10}, alcoxilo C_{1-10} y alcoxicarbonilo C_{1-10});

(1-k) CONR^{20a}R^{20b} {en el que R^{20a} y R^{20b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, mono o di(alquil C_{1-10})amino, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aroílo y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3

hidroxilos)], o R^{20a} y R^{20b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)]};

(1-l) $NR^{21a}R^{21b}$ (en el que R^{21a} y R^{21b} tienen los mismos significados que R^{20a} y R^{21b} definidos anteriormente, respectivamente);

(1-m) alcanoilamino C_{1-8};

(1-n) N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino;

(1-o) alcanoílo C_{1-8};

(1-p) ciano; y

(1-q) alquilsulfonilo C_{1-10},

consistiendo el grupo B en

(2-a) halógeno;

(2-b) nitro;

(2-c) nitroso;

(2-d) carboxilo;

(2-e) ciano;

(2-f) alquiltio C_{1-10};

(2-g) alquilsulfonilo C_{1-10};

(2-h) alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente];

(2-i) alquenilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquenilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-j) alquinilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquinilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-k) alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcoxicarbonilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alcoxilo C_{1-10} sustituido];

(2-l) alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente, alquilo C_{1-10} sustituido];

(2-m) arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)];

(2-n) $NR^{22a}R^{22b}$ {en el que R^{22a} y R^{22b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilsulfonilo C_{1-10}, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], alquenilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquenilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (2-i) definido anteriormente], alquinilo C_{2-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquinilo C_{2-10} sustituido tienen el mismo significado que (2-j) definido anteriormente], alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido tienen el mismo

significado que (1-l) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], aroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el aroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], heteroaroílo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)], o R^{22a} y R^{22b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido, formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, nitro, hidroxilo, oxo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, heteroaroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxilo C_{1-10}), alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alcoxilo C_{1-10}), alcanoílo C_{1-8} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcanoílo C_{1-8} sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-10}, alcanoilamino C_{1-10} y N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino) y carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10})]}

(2-o) $CONR^{23a}R^{23b}$ (en el que R^{23a} y R^{23b} tienen los mismos significados que R^{22a} y R^{22b} definidos anteriormente, respectivamente);

(2-p) OR^{24} {en el que R^{24} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido tienen el mismo significado que (1) definido anteriormente], arilo sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el arilo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)] o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido [los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcanoílo C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, aralquilo, aroílo, alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alquilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos) y alcoxilo C_{1-10} sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el alcoxilo C_{1-10} sustituido son de 1 a 3 hidroxilos)]};

(2-q) heteroaroílo sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el heteroaroílo sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10}); y

(2-r) carbonilo heteroalicíclico sustituido o no sustituido (los sustituyentes en el carbonilo heteroalicíclico sustituido son de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-10} y alcoxilo C_{1-10}),

y consistiendo el grupo C en de (2-a) a (2-r) y los siguientes (2-s) y (2-t):

(2-s) oxo;

(2-t) $-O(CR^{25a}R^{25b})_nO-$ (en el que R^{25a} y R^{25b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C_{1-10}, n representa 2 ó 3 y los dos átomos de oxígeno terminales se combinan sobre el mismo átomo de carbono en los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido y los sustituyentes en el grupo heterocíclico sustituido formado con el átomo de nitrógeno adyacente),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que el alquilo C_{1-10} y los restos alquilo C_{1-10} del alcoxilo C_{1-10}, alcoxicarbonilo C_{1-10}, alquiltio C_{1-10}, mono o di(alquil C_{1-10})amino, N-(alcanoil C_{1-8})-N-(alquil C_{1-10})amino y alquilsulfonilo C_{1-10} incluyen alquilo lineal, ramificado y cíclico o alquilo que comprende estos alquilos en combinación.

2. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^{11a} y R^{11b} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos para formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

3. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R^{11a} y R^{11b} pueden ser iguales o diferentes y cada uno es alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido.

4. Derivado de indazol según la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste en

clorhidrato de (E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 224),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 232),

(R)-(E)-N-{5-(3-aminopirrolidin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 233),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 234),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 235),

(E)-N-{5-[(2-dietilaminoetilamino)metil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 236),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 239),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil}fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 242),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 244),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[2-(morfolin-4-il)etilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 245),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 248),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[N-(2-metoxietil)metilaminometil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 252),

(E)-N-{5-[N-(2-hidroxietil)-2-(morfolin-4-il)etilaminometil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 253),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(piperidin-4-ilaminometil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 264),

(E)-N-{5-[4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 268),

(E)-N-{5-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 269),

(E)-N-{5-(4-formilpiperazin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 270),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 271),

(E)-N-{5-[4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 277),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(3-metilpirrolidin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 278),

(E)-N-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 294),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 296),

(E)-(S)-N-{5-[4-(2,3-dihidroxipropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 302),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-metoxipropil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 304),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 311),

(E)-N-{5-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 312),

(E)-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-[4-(3-oxobutil)piperazin-1-ilmetil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 313),

(E)-N-{5-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilmetil}-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 318),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazina]-1-ilmetil}fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 319),

(E)-N-{5-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperidin-1-ilmetil]-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 322),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 329),

(R)-(E)-N-{5-(3-hidroxipirrolidin-1-ilmetil)-2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 330),

(R)-(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 331),

(E)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-piperazin-1-ilmetil]fenil}-N-metilpirrol-2-carboxamida (compuesto 332) y

(E)-(S)-N-{2-[2-(1H-indazol-3-il)vinil]-5-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil}-3-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 336),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R) que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Agente antitumoral que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Agente terapéutico para tumor hematopoyético que comprende, como principio activo, el derivado de

indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

9. Agente terapéutico para carcinoma sólido que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10. Agente terapéutico para mieloma múltiple que comprende, como principio activo, el derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

11. Agente terapéutico para carcinoma sólido según la reivindicación 9, siendo el carcinoma sólido un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

12. Agente terapéutico para carcinoma sólido según la reivindicación 9, siendo el carcinoma sólido cáncer de colon o cáncer pancreático.

13. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la inhibición del receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R).

14. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de tumor.

15. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de tumor hematopoyético.

16. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de carcinoma sólido.

17. Derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

18. Derivado de indazol para su uso según la reivindicación 16, siendo el carcinoma sólido un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

19. Derivado de indazol para su uso según la reivindicación 18, siendo el carcinoma sólido un cáncer de colon o cáncer pancreático.

20. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de inhibidor de receptor de factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1R).

21. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente antitumoral.

22. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para tumor hematopoyético.

23. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para carcinoma sólido.

24. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para mieloma múltiple.

25. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para un cáncer de mama, cáncer del cuerpo uterino, cáncer del cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer derivado de osteosarcoma, melanoma o neoplasia cerebral.

26. Uso del derivado de indazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un agente terapéutico para un cáncer de colon o cáncer pancreático.