



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 348 745**

⑮ Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06830970 .7**

⑯ Fecha de presentación : **17.10.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1940840**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

⑭ Título: **Derivados de 6-heteroarilpiridoindolona, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

⑯ Prioridad: **20.10.2005 FR 05 10730**

⑮ Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2010

⑯ Inventor/es: **Jegham, Samir;**
Bourrie, Bernard;
Muneaux, Yvette;
Derocq, Jean-Marie;
Wermuth, Camille-Georges;
Casellas, Pierre y
Ciapetti, Paola

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2010

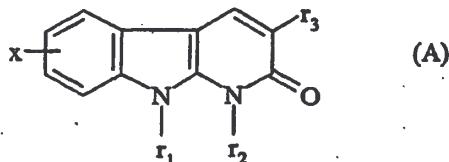
⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 348 745 T3

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

La presente invención se refiere a derivados de 6-heteroarilpiridoindolona, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

La patente francesa nº 97 08409 describe compuestos de fórmula:



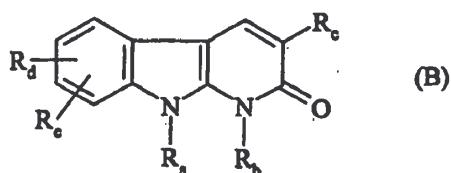
5 en la que:

- x representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi ;
 - r₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;
 - r₂ representa un grupo metilo o etilo; o bien
 - r₁ y r₂ forman juntos un grupo (CH₂)₃ ;
- 10 - r₃ representa, o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

En la descripción de este documento, se menciona que los compuestos de fórmula (A) que tienen afinidad por los sitios moduladores omega asociados a los receptores GABAA, se pueden utilizar en el tratamiento de afecciones relacionadas 15 con la transmisión gabaérgica asociados a los subtipos de receptores GABAA, tales como ansiedad, trastornos del sueño, epilepsia, etc...

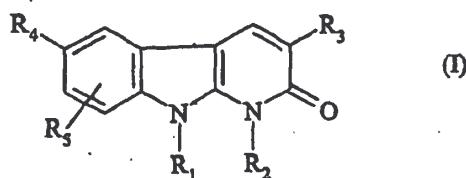
Las solicitudes de patentes internacionales WO 2002/087574 y WO 2002/087575 describen la utilización de los compuestos de fórmula (A) como agentes anticancerígenos y su asociación con otros agentes anticancerígenos.

20 La solicitud de patente internacional WO 2004/041817 describe compuestos de fórmula:



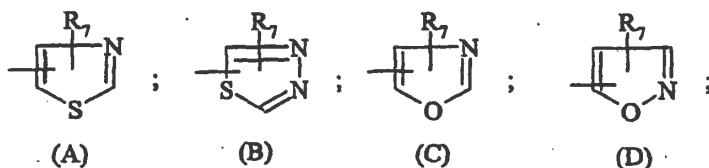
en la que R_a, R_b, R_c, R_d y R_e tienen diferentes valores. Estos compuestos presentan una actividad anticancerígena.

25 La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):

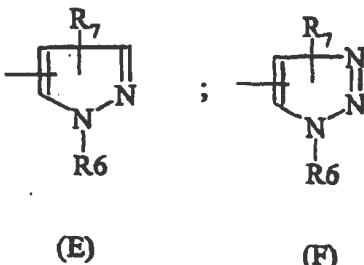


en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4), CN, CF₃ o CHF₂;
- 5 - R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



10



- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- 15 R6 se elige entre el átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2-R_{12}$, un grupo alquilo(C_1-C_6), mono o perfluoro alquilo(C_1-C_6), un grupo $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un grupo $-(CH_2)_n-NH-CO$ -alquilo(C_1-C_4), un grupo $-(CH_2)_n-NH-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4),
- 20 un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR_8R_9$, un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-OR_{10}$ un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-NR_8R_9$ un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O$ -alquilo(C_1-C_4),

- un grupo $-(CH_2)_nHal$,
 un grupo $-alquilo(C_1-C_6)-O-R_{10}$
 un grupo $-CO_2-(CH_2)_m-O-R_{10}$,
 un grupo $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- 5 un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C_1-C_6)-,
 $-CO-NH-R_{10}$, $-CO-alquilo(C_1-C_6)-O-alquilo(C_1-C_4)$
 R_7 se elige entre el átomo de hidrógeno,
 un grupo alquilo(C_1-C_6), mono o perfluoro alquilo(C_1-C_6)
 un grupo $-(CH_2)_n-NR_8R_9$,
- 10 un grupo $-(CH_2)_n-NH-CO-alquilo(C_1-C_4)$,
 un grupo $-(CH_2)_n-NH-SO_2-alquilo(C_1-C_4)$,
 un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR_8R_9$,
 un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-OR_{10}$
 un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-NR_8R_9$
- 15 un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O-alquilo(C_1-C_4)$
 un grupo $-(CH_2)_nHal$,
 un grupo $-alquilo(C_1-C_6)-O-R_{10}$
 un grupo $-CO_2-(CH_2)_m-O-R_{10}$,
 un grupo $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- 20 un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C_1-C_6)-,
 $-CO-NH-R_{10}$, $-CO-alquilo(C_1-C_6)-O-alquilo(C_1-C_4)$
 $-$ R_8 y R_9 representan cada uno de manera independiente el uno del otro un
 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
 $-$ o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos
 constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-
 1-ilo, morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo
 átomo de nitrógeno,
- 25 $-$ R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo
 alquilcarbonilo (C_1-C_4)-, un grupo cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6)-, un grupo
 cicloalquil(C_3-C_6)alquilcarbonilo(C_1-C_4)-, un grupo cicloalquilo(C_3-C_6), un
 grupo heterocicloalquilo(C_5-C_6), un grupo mono o perfluoro alquilo(C_1-C_6)
 o un grupo cicloalquilo(C_3-C_6)alquilo(C_1-C_4)-
- 30 $-$ R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ;
 $-$ R_{12} representa un grupo alquilo(C_1-C_6), un grupo mono o
 perfluoroalquilo(C_1-C_6), un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo- o un
- 35

grupo alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₄)-

- m es 1 ó 2

- n es 0, 1 ó 2;

- Hal representa un átomo de halógeno;

5 en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, 10 que comprenden las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la 15 purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

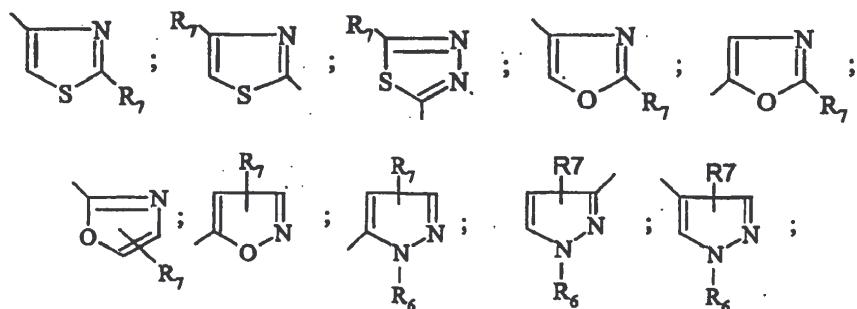
Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman 20 igualmente parte de la invención.

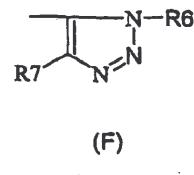
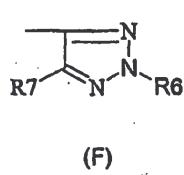
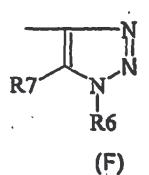
En el marco de la presente invención se entiende por:

- átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.
- un grupo alquilo(C₁-C₆): un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, se 25 pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo; pentilo o hexilo, así como sus isómeros
- un grupo alcoxi(C₁-C₆): un radical -O-alquilo donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente;
- un grupo cicloalquilo(C₃-C₆): un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono tal como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- un grupo heterocicloalquilo(C₅-C₆) representa principalmente los ciclos tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolinilo, piperidina pirrolidina y piperacinilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con un radical 30 alquilo.

Entre los compuestos de la fórmula (I), objetos de la invención, se distinguen:

- los compuestos de fórmula (IA) en la que R₄ representa un 1,3-tiazol sustituido con R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- 5 - los compuestos de fórmula (IB) en la que R₄ representa un 1,3,4-tiadiazol sustituido con R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IC) en la que R₄ representa un 1,3-oxazol sustituido con R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- 10 - los compuestos de fórmula (ID) en la que R₄ representa un isoxazol sustituido con R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IE) en la que R₄ representa un 1*H*-pirazol sustituido con R₆ y R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- 15 - los compuestos de fórmula (IF) en la que R₄ representa un 1,2,3-tiazol sustituido con R₆ y R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- los compuestos de fórmula (IG) en la que R₄ representa un 1*H*-imidazol sustituido con R₆ y R₇ y los sustituyentes R₁ a R₇ son tales como se han definido para los compuestos de fórmula (I).
- 20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; CHF₂,
- R₂ representa metilo;
- R₃ representa un 2,4-diclorofenilo; un 4F fenilo o un 4Cl fenilo,
- 25 - R₄ representa un radical heterocíclico elegido entre:





- R₅ representa un átomo de hidrógeno;
- R₆ se elige entre el átomo de hidrógeno,
- un grupo -SO₂-R₁₂,
- 5 un grupo alquilo(C₁-C₆), momo o prefluoroalquilo(C₁-C₆) o un grupo -(CH₂)_n-NR₈R₉,
- un grupo -(CH₂)_n-NH-CO-alquilo(C₁-C₄),
- un grupo -(CH₂)_n-NH-SO₂-alquilo(C₁-C₄),
- un grupo -(CH₂)_n-NH-(CH₂)-NR₈R₉,
- 10 un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-NR₈R₉
- un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-O-alquilo(C₁-C₄)
- un grupo -(CH₂)_nHal,
- un grupo -alquilo(C₁-C₆)-O-R₁₀
- un grupo -CO₂-(CH₂)_m-O-R₁₀,
- 15 un grupo -(CH₂)_n-COOR₁₁;
- un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆)-, mono o perfluoroalquilcarbonilo(C₁-C₆)- o CO-NH-R₁₀,
- R₇ se elige entre el átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C₁-C₆), mono o perfluoroalquilo(C₁-C₆)
- 20 un grupo -(CH₂)_n-NR₈R₉,
- un grupo -(CH₂)_n-NH-CO-alquilo(C₁-C₄),
- un grupo -(CH₂)_n-NH-SO₂-alquilo(C₁-C₄),
- un grupo -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-NR₈R₉,
- un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-NR₈R₉
- 25 un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-O-alquilo(C₁-C₄)
- un grupo -(CH₂)_nHal,
- un grupo -alquilo(C₁-C₆)-O-R₁₀
- un grupo -CO₂-(CH₂)_m-O-R₁₀,
- un grupo -(CH₂)_n-COOR₁₁;
- 30 un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆)-, mono o perfluoroalquilcarbonilo(C₁-C₆)- o CO-NH-R₁₀;

teniendo los radicales R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, a y m las definiciones anteriores,

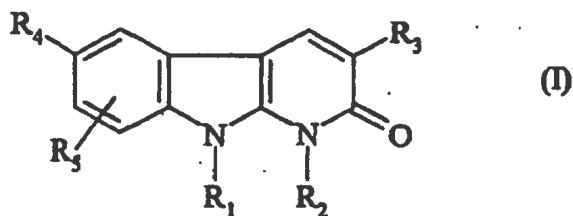
estando dichos productos de fórmula (I) en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

Como ejemplos no limitativos, se pueden indicar los radicales siguientes cuando R6 y/o R7 representan:

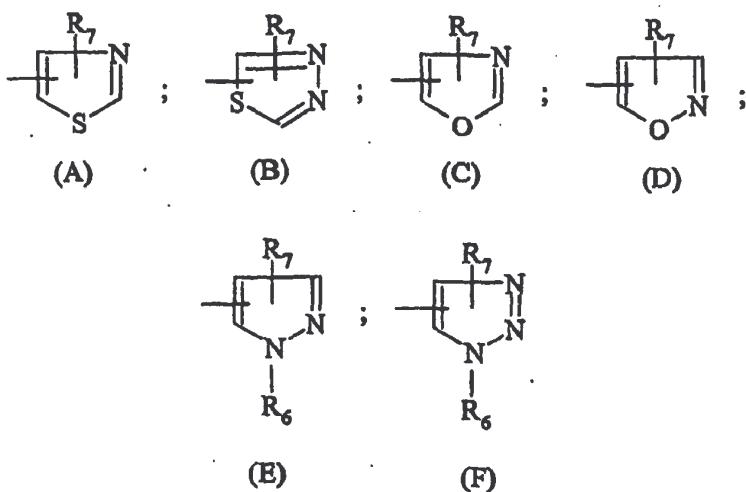
- 5 el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_8\text{R}_9$, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $\text{CH}_2\text{-NHalk}$, $\text{CH}_2\text{-N(alk)}_2$ o $\text{CH}_2\text{-heterocicloalquilo}$
- el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}_8\text{R}_9$, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}(\text{CH}_2)_m\text{-heterocicloalquilo}$
- 10 - el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-NR}_8\text{R}_9$, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-heterocicloalquilo}$
- el grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-Hal}$, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $\text{CH}_2\text{-Cl}$,
- el grupo $-\text{alquilo(C}_1\text{-C}_6\text{)}\text{-O-R}_{10}$, entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ o $\text{CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$
- 15 - el grupo CO-NH-R_{10} , entonces este grupo puede representar, por ejemplo, $-\text{CO-NH-alquilo(C}_1\text{-C}_4\text{)}$.

Se puede apreciar que cuando R₆ o R₇ representa un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_8\text{R}_9$, un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}_8\text{R}_9$ o un grupo $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}_8\text{R}_9$, en estos grupos NR₈R₉ representa principalmente un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los compuestos que responden a la fórmula:



- 25 en la que:
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄)
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
 - R₃ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo alcoxi (C₁-C₄);
 - R₄ representa un radical heterocíclico elegido entre:



- R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) o un grupo alcoxi (C₁-C₄);

5 - R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo -(CH₂)_n-NR₈R₉, un grupo -(CH₂)_nHal, un grupo -CH₂-O-R₁₀, un grupo -(CH₂)_n-COOR₁₁;

10 - R₈ y R₉ representan cada uno de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

- o bien R₈ y R₉ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

15 - R₁₀ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alquilcarbonilo (C₁-C₄) o un grupo cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆);

- R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

- n es 0 ó 1;

- Hal representa un átomo de halógeno.

20 en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

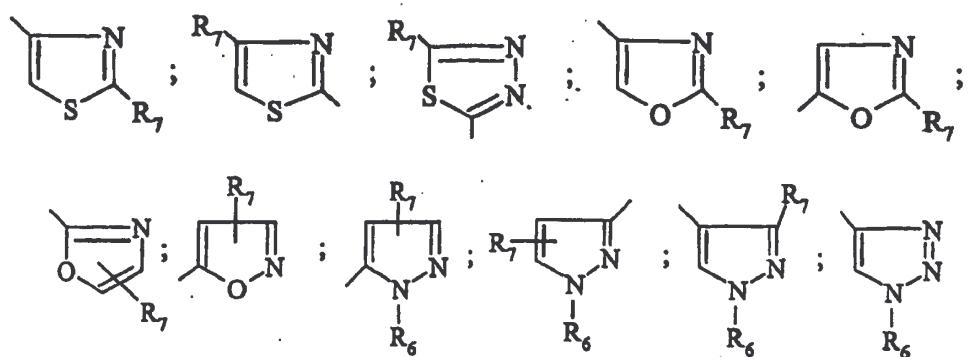
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención se pueden citar los compuestos preferidos que se definen como sigue:

25 - R₁ representa un átomo de hidrógeno o metilo;

- R₂ representa metilo;

- R₃ representa 2,4-diclorofenilo;

- R₄ representa un radical heterocíclico elegido entre:



- R_5 representa un átomo de hidrógeno;
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, metilo o etilo;
- 5 - R_7 representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un amino, un metilamino, un aminometilo, un (dimetilamino)metilo, un pirrolidin-1-ilmetilo, un clorometilo, un hidroximetilo, un etoximetilo, un [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo, un [(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo, un metoxicarbonilo, un 2-metoxi-2-oxo etilo, un carboximetilo; en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 10

Entre los compuestos de este último grupo, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los cuales:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;
- 15 - R_2 representa metilo;
- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;
- R_4 representa:
 - 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-ilo,
 - 20 2-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)-1,3-tiazol-4-ilo ó 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo;
 - 1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-amino-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-ilo,
 - 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-ilo, un 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-
 - 25 (2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-1,3-tiazol-2-ilo;
 - 1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-ilo, 2-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-1,3-oxazol-4-ilo;
 - 30 1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo ó 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-5-ilo;
 - 1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo ó 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo;

5 isoxazol-5-ilo, 4-metilisoxazol-5-ilo ó 3-(metoxicarbonil)isoxazol-5-ilo;
1*H*-pirazol-5-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-ilo,
3-metil-1*H*-pirazol-5-ilo ó 3-amino-1*H*-pirazol-5-ilo;
1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo ó 1-etil-1*H*-pirazol-3-ilo;
3-amino-1*H*-pirazol-4-ilo;

5 3-amino-1*H*-pirazol-4-ilo

5-amino-1,3,4-triazol-2-ilo;
1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- R_5 representa un átomo de hidrógeno;
en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

Entre los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 15 - 6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

15 - 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

15 - 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

20 - Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo;

20 - 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

20 - 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

25 - 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

25 - 6-(3-Amino-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

30 - 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

30 - 6-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

30 - 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

35 en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o

de solvato.

Entre los compuestos de la fórmula (I), objetos de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 5 - 3-(4-bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-hidropirido[2,3-b]indol-2-ona
- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona
- 10 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 15 - 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona
- 20 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 25 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

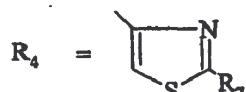
En el texto que sigue a continuación, se entiende por grupo protector Gp o G'p un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina pendiente de una síntesis y, por otra, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como los métodos de protección y de desprotección se dan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2^a Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue a continuación, un grupo que puede escindirse fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico,

- con salida de un par electrónico. Este grupo puede así reemplazarse fácilmente con otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxi activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos 5 de grupos salientes así como de referencias para su preparación se dan en « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3^a Edición, Wiley Interscience, p. 310-316, 1985.

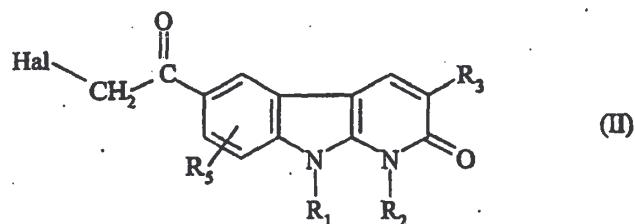
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según procesos muy conocidos para el experto en la técnica tales como los descritos 10 más adelante.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IA) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

- 15 se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



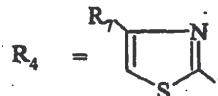
en la que R₁, R₂, R₃ y R₅ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:

- 20 $\text{R}_7-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}_2 \quad (\text{III})$

en la que R₇ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

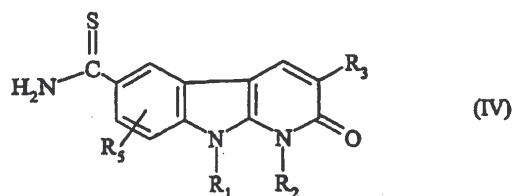
La reacción se realiza en un disolvente tal como N-metilpirrolidin-2-ona, metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 25 Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IA) en la que

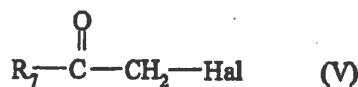


según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



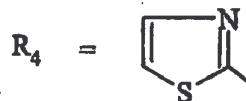
en la que R₁, R₂, R₃ y R₅ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula:



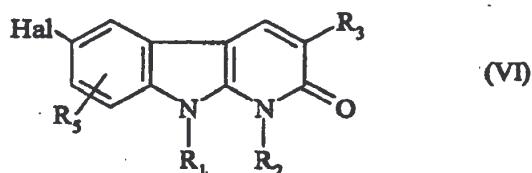
en la que R₇ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

La reacción se realiza sin disolvente o en un disolvente tal como acetonitrilo o 10 1,4-dioxano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IA) en la que:

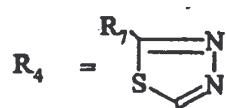


por reacción de un compuesto de fórmula:



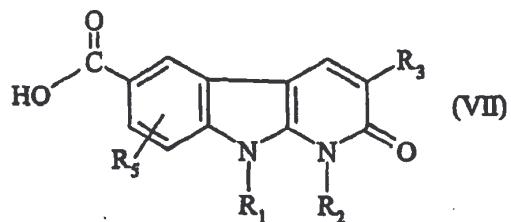
15 en la que R₁, R₂, R₃ y R₅ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, con 2-(tributilestaniil)-1,3-tiazol, en presencia de Cu₂O, de acetato de paladio (II) y de 1,3-bis (difenilfosfino) propano, en un disolvente tal como N-metilpirrolidin-2-ona y a una temperatura comprendida entre 20 la temperatura ambiente y 100 °C.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IB) en la que

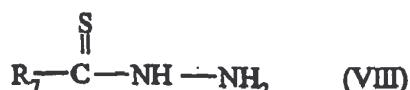


según un procedimiento que se caracteriza porque:

25 se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



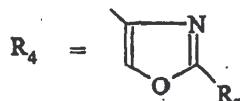
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



5 en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

La reacción se realiza en presencia de POCl_3 , a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

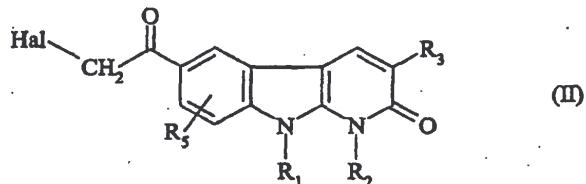
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC) en la que



10

según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



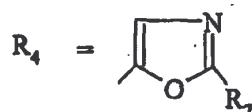
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

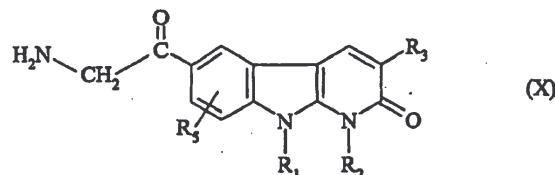
La reacción se realiza sin disolvente o en un disolvente tal como N-20 metilpirrolidin-2-ona, metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 160 °C.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

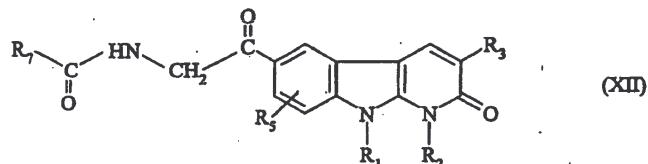
A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



5 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) para obtener un compuesto de fórmula:



10

B) Se cicla el compuesto de fórmula (XII) así obtenido por acción de un ácido.

En la etapa A), cuando se trata un compuesto de fórmula (X) con el ácido de fórmula (XI) tal cual, se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en la química peptídica tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, N-N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Como derivado funcional del ácido (XI) se puede utilizar el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico C_1-C_4 en el cual el alquilo es lineal o ramificado o un éster activado, por ejemplo el éster de *p*-nitrofenilo.

Así en el proceso según la invención, también se puede hacer reaccionar el 25 cloruro del ácido obtenido por reacción del cloruro de tionilo o del cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (XI), con el compuesto de fórmula (X), en un disolvente, tal

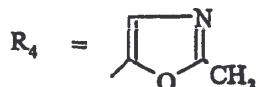
como un disolvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano), o una amida (N,N-dimetilformamida por ejemplo) bajo una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, N-5 metilmorfolina o piridina.

Una variante consiste en preparar el anhídrido mixto del ácido de fórmula (XI) por reacción del cloroformiato de etilo con el ácido de fórmula (XI), en presencia de una base tal como trietilamina, y en hacerle reaccionar con el compuesto de fórmula (X), en un disolvente tal como diclorometano, bajo una atmósfera inerte, a la 10 temperatura ambiente, en presencia de una base tal como trietilamina.

En la etapa B), la reacción de ciclación se realiza por acción de un ácido tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

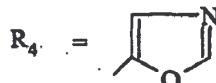
De forma particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que:

15

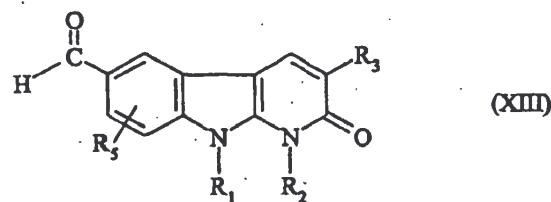


por reacción de un compuesto de fórmula (X) con ortoacetato de trietilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como el ácido toluen-4-sulfónico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 150 °C.

De forma también particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) 20 en la que:

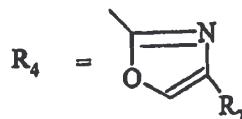


por reacción de un compuesto de fórmula:



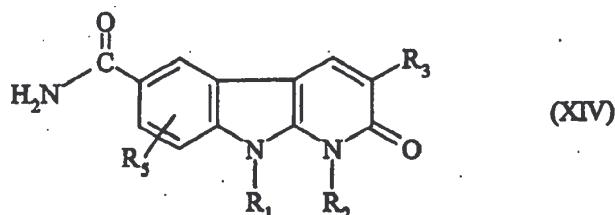
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

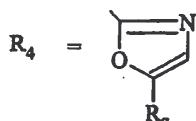


5 en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



10 en la que R_7 es tal como se define para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno. La reacción se efectúa según las condiciones de operación descritas en Chem. Ber., 1982, 115 (7), 2494-2507.

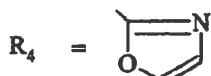
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (IC) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

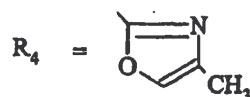
15 se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (V) según las condiciones operativas descritas en Tetrahedron, 1989, 45(19), 6249-6262.

De forma particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que:

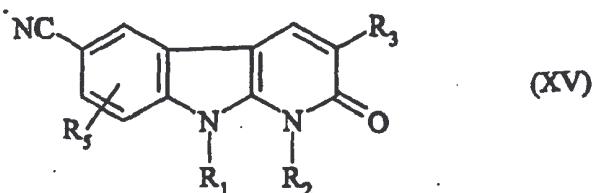


20 por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con 1,3-dioxol-2-ona, en presencia de un ácido tal como H_3PO_4 , a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 170 °C.

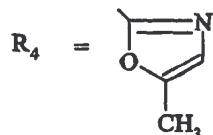
De forma también particular se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que:



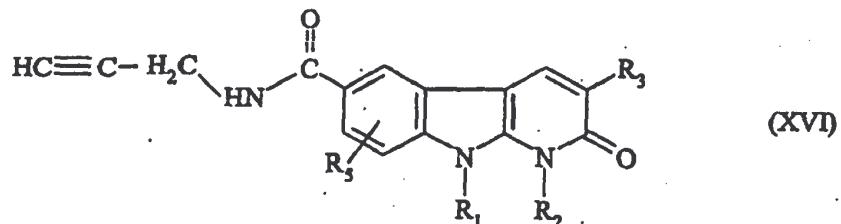
por reacción de un compuesto de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con alcohol propargílico, en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente. De forma particular, por último, se puede preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que



por ciclación de un compuesto de fórmula:

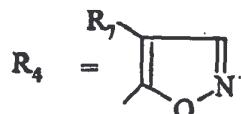


10

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I). La reacción de ciclación se efectúa en presencia de acetato de mercurio y de un ácido tal como ácido acético, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 120°C .

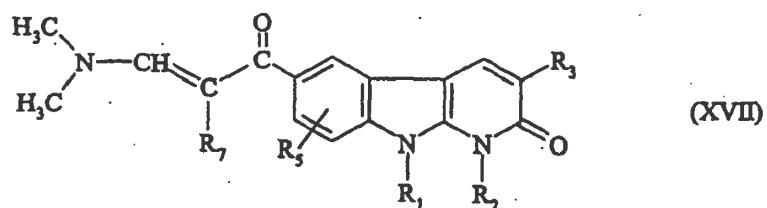
15

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (ID) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

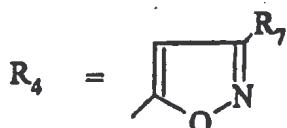
se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se efectúa en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo del disolvente.

5

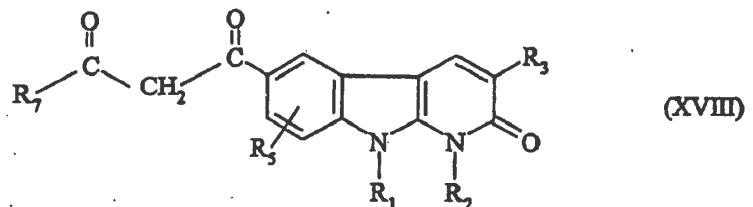
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (ID) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

10

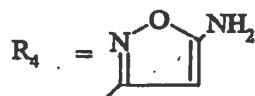
se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



15

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se efectúa en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de refluxo del disolvente.

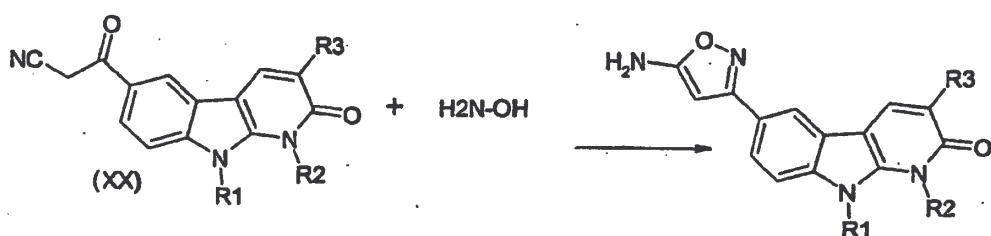
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (ID) en la que



20

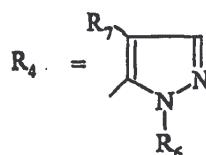
según un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX) :

20



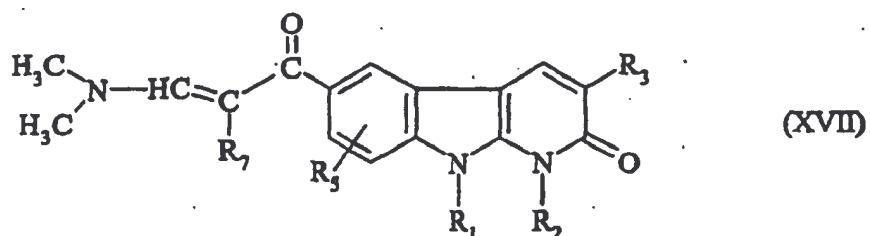
en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con hidroxilamina. La reacción se efectúa en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



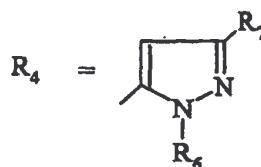
10

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



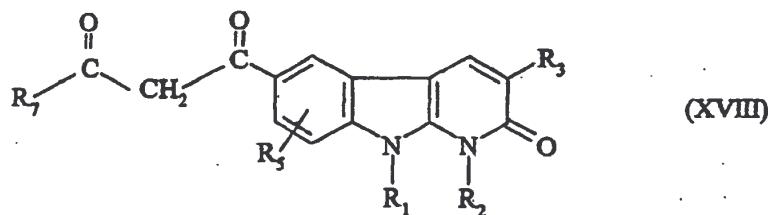
en la que es tal como se define para un compuesto de fórmula (I). La reacción se efectúa en un disolvente tal como metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

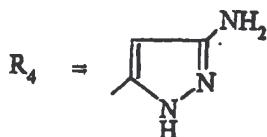
20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



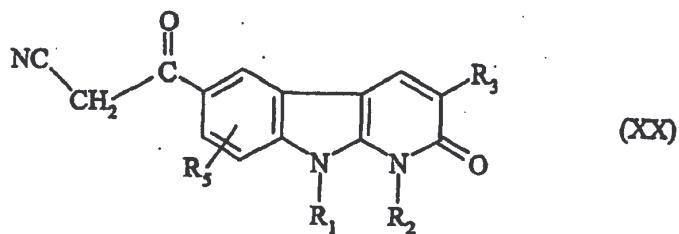
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con una hidrazina de fórmula (XIX). La reacción se efectúa en un disolvente tal como metanol o etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

5

De forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE) en la que

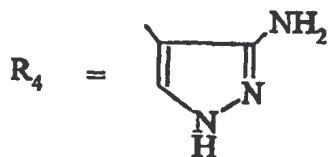


por reacción de un compuesto de fórmula:



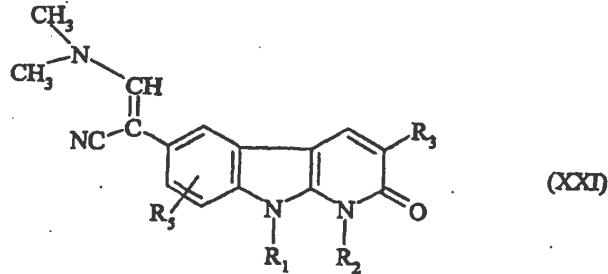
- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , et R_5 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con hidrazina. La reacción se efectúa en un disolvente tal como etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma particular, se puede preparar un compuesto de fórmula (IE) en la que



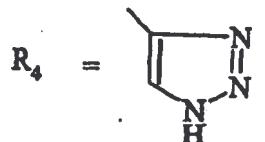
15

por reacción de un compuesto de fórmula:



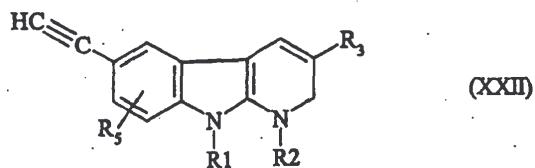
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con hidrazina. La reacción se efectúa en presencia de un ácido tal como el ácido acético, en un disolvente tal como MeOH y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 5 Según la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula (IF) en la que



según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 et R_5 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), con aziduro de sodio. La reacción se efectúa en presencia de cloruro de amonio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 200°C.

- 15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 y/o R_2 representan un grupo alquilo(C_1-C_4) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 y/o R_2 representan un átomo de hidrógeno con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con $R_7 = -(CH_2)_n-NR_8R_9$ también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que $R_7 = -(CH_2)_n-Hal$ con una amina de fórmula $HN R_8 R_9$, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con $R_7 = -CH_2-O-R_{10}$, con $R_{10} =$ alquilo(C_1-C_4) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que $R_7 = -CH_2-OH$ con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre

la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

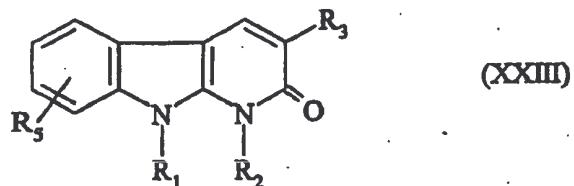
- Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con $R_7 = -CH_2-O-R_{10}$, con $R_{10} =$ alquilcarbonilo(C_1-C_4) o cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6) pueden prepararse igualmente por reacción de un compuesto de fórmula (I) 5 correspondiente en el que $R_7 = -CH_2-OH$ con un halogenuro de alquilcarbonilo(C_1-C_4) o de cicloalquilcarbonilo(C_3-C_6), en presencia de una base tal como piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

- Los compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa un heterociclo sustituido con $R_6 =$ alquilo(C_1-C_4) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de 10 fórmula (I) correspondiente en el que $R_6 = H$ con un halogenuro de alquilo(C_1-C_4), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos pueden separarse posteriormente 15 del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se aislan en forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

- Los compuestos de fórmula (II) se preparan por reacción de un compuesto de 20 fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:

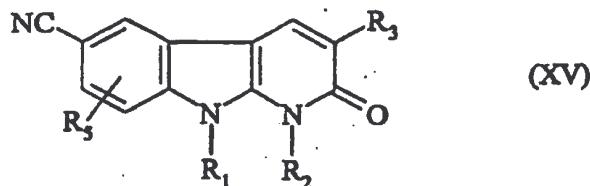


- 25 en la que Hal representa un átomo de halógeno, según las condiciones de la reacción de Friedels y Craft. Así, la reacción se efectúa en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

- Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o se preparan según métodos 30 conocidos.

Los compuestos de la fórmula (IV) se preparan por reacción de un compuesto

de la fórmula:

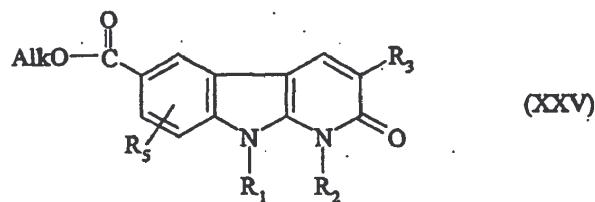


- en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con O,O' -dietilditiofosfato, en una mezcla de N -metilpirrolidin-2-ona y agua, 5 a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100 °C.

Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o se preparan según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO 2004/041817.

- 10 Los compuestos de fórmula (VII) se preparan por hidrólisis clásica de los compuestos de fórmula:



- en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen para un compuesto de fórmula (I), y 15 Alk representa un alquilo(C_1-C_2). La reacción se efectúa por acción de una base tal como hidróxido de potasio, en un disolvente tal como metanol, etanol, en mezcla con agua, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

- 20 Los compuestos de fórmula (X) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (II) con hexametilentetramina, en un disolvente tal como cloroformo, a temperatura ambiente, seguido de una hidrólisis ácida.

Los compuestos de fórmula (XI) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

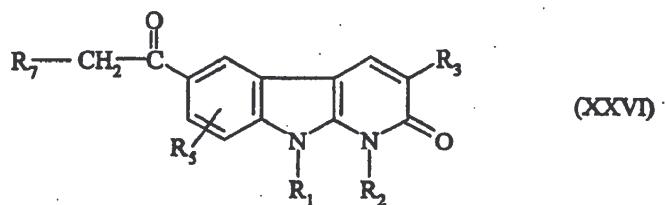
- 25 Los compuestos de fórmula (XIII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XV) con NaH_2PO_2 , en presencia de una base tal como piridina, de un ácido tal como ácido acético y de un catalizador tal como níquel de Raney® a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (VI) con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

5 Los compuestos de fórmula (XV) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO 2004/041817.

Los compuestos de fórmula (XVI) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (VII) con propargilamina según los métodos de acoplamiento peptídico descritos anteriormente.

10 Los compuestos de fórmula (XVII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con el reactivo de Bredereck (tercbutoxibis(dimetilamino)metano) en caliente.

15 Los compuestos de fórmula (XVIII) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XXVI) en la que $R_7 = H$ con un compuesto de fórmula:

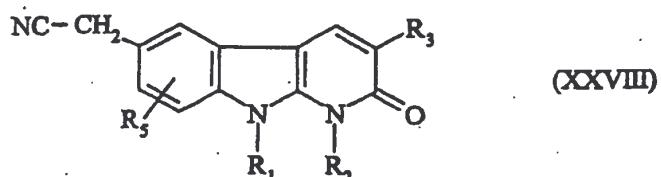


en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), y Alk 20 representa alquilo(C_1-C_4) en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XIX) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos.

25 Los compuestos de fórmula (XX) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (II) con cianuro de potasio, en un disolvente tal como etanol mezclado con agua y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XXI) se preparan por reacción de un compuesto 30 de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_5 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), con el reactivo de Bredereck en caliente.

Los compuestos de fórmula (XXII) se preparan por reacción de un compuesto 5 de fórmula (VI) con (trimetilsilil)acetileno, en presencia de $Pd(PPh_3)_4$, en un disolvente tal como pirrolidina, a una temperatura de $150^\circ C$, seguido de una hidrólisis básica.

Los compuestos de fórmula (XXIII) y (XXV) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en WO2004/041817.

Los compuestos de fórmula (XXIV) y (XXVII) son conocidos o se preparan 10 según los métodos conocidos.

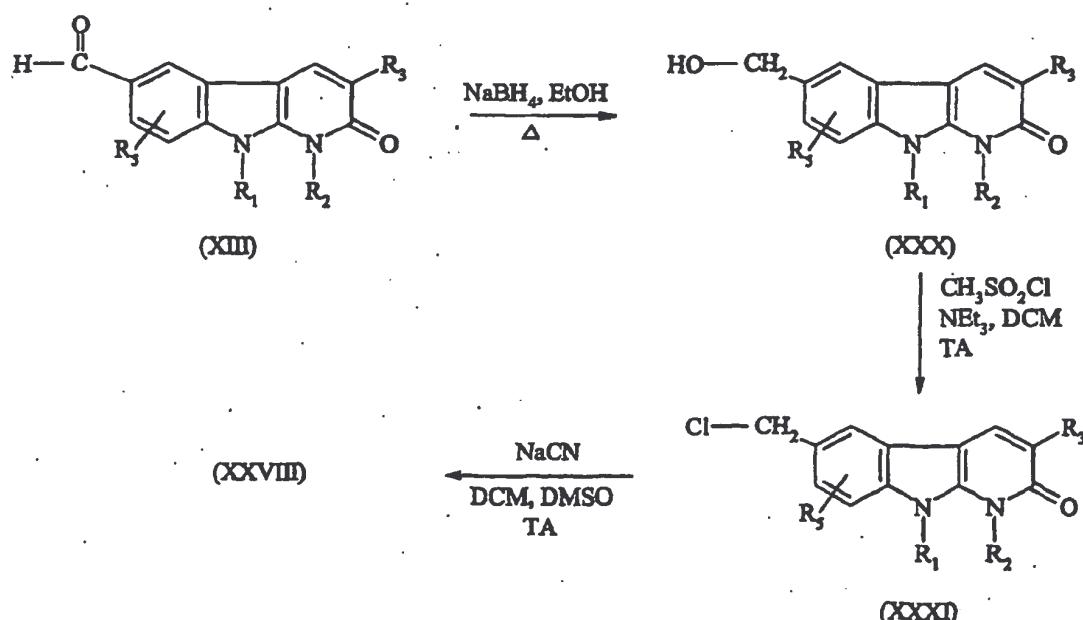
Los compuestos de fórmula (XXVI) se preparan por reacción de los compuestos de fórmula (XXIII) con los compuestos de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal 15 representa un átomo de halógeno, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se preparan según el ESQUEMA I siguiente:

SCHEMA I



Salvo indicación contraria, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN¹H) de protón se registran en DMSO-d₆, situándose la referencia en DMSO-d₆ que se sitúa a 2,50 ppm del tetrametilsilano.

5 Las señales observadas en RMN se expresan así: s: singlete; se: singlete alargado; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete; td: triplete desdoblado; q: cuadruplete; m: masivo; mt: multiplete.

10 Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y solo ilustran la invención: Los números de los compuestos ejemplificados reenvían a los dados en la tabla I a continuación, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las preparaciones y ejemplos que van a continuación, se utilizan las abreviaturas siguientes:

- 15 DIPEA :diisopropiletilamina
 TEA: trietilamina
 DMF: dimetilformamida
 EP: éter de petróleo
 NMP: N-Me pirrolidin-2-ona
- 20 LAH: hidruro de litio y de aluminio
 THF: tetrahidrofurano

- Éter: éter dietílico
 DCM: diclorometano
 AcOEt: acetato de etilo
 AcOH: ácido acético
 5 dppp: 1,3-bis (difenilfosfino)propano
 iPrOH: propan-2-ol reactivo de Bredereck: *terc*butoxibis(dimetilamino)metano
 PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxy)tripirrolidinofosfonio
 BrCN: Bromuro de cianógeno
 TA: temperatura ambiente
 10 F: punto de fusión

PREPARACIONES

Preparación 1.1

6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

15 A) Hidrazida N'-Fenilfórmica.

A una disolución de 20 g de hidrocloruro de fenilhidrazina en 150 ml de formiato de metilo y 60 ml de agua, se añaden 25 g de K_2CO_3 , se calienta a reflujo durante 1 hora y se deja 12 horas con agitación a TA. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con una mezcla de propan-2-ol/éter de petróleo. Se obtienen 18,8 g del compuesto esperado.

B) N-Metil-N'-fenilacetohidrazida.

Se calienta a reflujo una disolución de 170 ml de $LiAlH_4$ 2M en THF, se añade lentamente una suspensión de 18,8 g del compuesto de la etapa anterior en 120 ml de THF y se continua el reflujo durante 15 horas. Se enfriá la mezcla de reacción con un baño de hielo, se añaden gota a gota 6 ml de agua, a continuación 20 ml de $NaOH$ 1N, se filtran las sales minerales, se lavan con AcOEt y se concentra el filtrado a vacío. Se recoge el residuo en 150 ml de AcOEt, se añade una disolución de 48 g de K_2CO_3 en 100 ml de agua a continuación 11 ml de anhídrido acético y se deja 2 horas con agitación a TA. Después de decantación, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con éter de petróleo y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Se obtienen 19,9 g del compuesto esperado.

C) Hidrocloruro de N-[1,3-dihidro-2H-indol-2-iliden]metanamina.

Se calienta a 80°C durante 16 horas una disolución de 19,9 g del compuesto de la etapa anterior en 80 ml de $POCl_3$. Después de enfriamiento a TA, se añade el éter, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge el precipitado

en 60 ml de EtOH, se calienta a reflujo durante 4 horas, se filtra con succión el precipitado y se lava con éter. Se obtienen 12 g del compuesto esperado.

D) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 110°C durante 15 minutos una disolución de 5 g del compuesto de la etapa anterior en 25 ml de AcOH, se añaden 7,5 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a 110°C durante 16 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla de propan-2-ol/éter de petróleo (50/50; v/v). Se obtienen 7,8 g del compuesto esperado.

10 E) 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 2 g del compuesto de la etapa anterior en 60 ml de DCM, se añaden 3,1 g de AlCl₃, a continuación 1 ml de cloruro de bromoacetilo y se deja 1 hora con agitación a 0°C. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae con AcOEt y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v) a continuación con AcOEt. Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 4,94: s: 2H; 7,44-7,48: m: 2H; 7,59: d: 1H; 7,70: s: 1H; 7,90: d: 1H; 8,32: s: 1H; 8,68: s: 1H; 12,61: s: 1H.

20 Preparación 1.2

6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) N,1-Dimetil-1H-indol-2-amina.

Este compuesto se prepara según los modos operativos descritos en WO 2004/041817, F = 249°C.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una disolución de 3 g del compuesto de la etapa anterior en 15 ml de AcOH, se añaden 4,2 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH, a continuación con AcOEt. Se obtienen 4,1 g del compuesto esperado.

C) 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 1,2 g del compuesto de la etapa anterior en 40 ml de DCM, se añaden 1,8 g de AlCl₃, a continuación, gota a gota, 0,6 ml de cloruro

de bromoacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v), a continuación con AcOEt. Se obtiene 1 g del compuesto esperado.

5 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,19: s: 3H; 4,93: s: 2H; 7,41-7,49: m: 2H; 7,69: d: 1H; 7,75: d: 1H; 7,91: dd: 1H; 8,34: s: 1H; 8,67: d: 1H.

Preparación 1.3

10 **6-(Cloroacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

Se enfría a 0°C una disolución de 0,7 g del compuesto de la etapa B de la Preparación 1.2 en 25 ml de DCM, se añaden 1,04 g de AlCl_3 a continuación, gota a gota, 0,19 ml de cloruro de cloroacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v) a continuación con AcOEt y por último con la mezcla AcOEt/MeOH/NH₃ (90/10/1; v/v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,56 g del compuesto esperado.

20 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,03: s: 3H; 4,21: s: 3H; 5,22: s: 2H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,70: d: 1H; 7,76: d: 1H; 7,91: dd: 1H; 8,35: s: 1H; 8,66: s: 1H.

Preparación 1.4

6-Bromo-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el Ejemplo 25 114 en WO 2004/041817, F = 386°C (desc.).

Preparación 1.5

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo.

A) N'-(4-Cianofenil)acetohidrazida.

30 A una disolución de 5 g de hidrocloruro de 4-cianofenilhidrazina en 40 ml de ácido acético se añaden 2,7 g de acetato de sodio, a continuación se calienta a 80°C durante 20 horas. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, el residuo se recoge con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se tritura el residuo 35 con una mezcla EP/AcOEt (90/10; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado.

Se obtienen 4,8 g del compuesto esperado.

RMN¹H: CDCl₃ (300 MHz): δ (ppm) 1,92: s: 3H; 6,75: d: 2H; 7,53: d: 2H; 8,25: s: 1H; 9,76: s: 1H.

B) N'-(4-Cianofenil)-N,N'-dimetilacetohidrazida.

5 A una suspensión de 2,8 g de NaH a 60 % en aceite en 50 ml de DMF se añade, gota a gota y a TA, una disolución de 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de DMF y se deja con agitación hasta que finaliza la desgasificación gaseosa. Se añaden a continuación 6,8 ml de ioduro de metilo, a continuación se deja con agitación durante 2 horas a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una
10 disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,5 g del compuesto esperado.

15 RMN¹H: CDCl₃ (300 MHz): δ (ppm): 2,04: s: 3H; 3,03: s: 3H; 3,21: s: 3H; 6,70: d: 3H; 7,57: d: 2H.

C) 1-Metil-2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carbonitrilo.

Se calienta a 75°C durante 1 hora 30 minutos una disolución de 4,0 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 30 ml de POCl₃. Despues de enfriamiento a TA se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 3,4 g
20 del compuesto esperado.

D) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 4 ml de ácido acético, a continuación se añaden 0,43
25 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo y se calienta a 100°C durante 3 horas. Despues de enfriamiento a TA, se añade agua a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado beis formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y se concentra a vacío el disolvente. Se obtienen 0,5 g
del compuesto esperado.

30 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,21: s: 3H; 7,42-7,51: m: 2H; 7,66-7,70: m: 2H; 7,83: d: 1H; 8,31: s: 1H; 8,42: s: 1H.

Preparación 1.6

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioamida.

35 A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.5 en 10 ml de

NMP y 1,5 ml de agua se añaden 0,4 ml de O,O'-dietilditiofosfato y se calienta a 90 °C durante una noche. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH₄Cl, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y a continuación con la mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se recoge el precipitado con MeOH y se concentra el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (98/2; v/v). Se obtienen 0,41 g del compuesto esperado.

Preparación 1.7

5 **3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbaldehído;**

A una disolución de 0,45 g del compuesto de la Preparación 1.5 en 30 ml de piridina, 10 ml de ácido acético y 6 ml de agua, se añaden 3,4 g de NaH₂PO₂ y 1,7 ml de níquel de Raney® y se calienta a 65 °C durante 36 horas. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y se concentra a vacío el filtrado. Se recoge el residuo con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una mezcla AcOEt/EP (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado, F = 284 °C.

Preparación 1.8

10 **2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-3-(dimetilamino)acrilonitrilo.**

A) **3-(2,4-Diclorofenil)-6-(hidroximetil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.7 en 15 ml de EtOH se añaden 0,06 g de NaBH₄ y se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriamiento a TA, se añade 1 ml de NaOH 6N y se concentra a vacío. Se tritura el residuo en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge el precipitado en MeOH y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 0,49 g del compuesto esperado.

15 **B) 6-(Clorometil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

A una disolución de 0,49 g del compuesto de la etapa anterior y 0,53 ml de trietilamina en 10 ml de DCM se añaden 0,27 ml de cloruro de metanosulfonilo y se deja 3 días con agitación a TA. Se cromatografía la mezcla de reacción sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 0,4 g del

compuesto esperado.

C) [3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]acetonitrilo.

A una mezcla de 0,2 g del compuesto de la etapa anterior et 0,049 g de NaCN 5 en 2 ml de DCM se añaden, gota a gota, 3 ml de DMSO y se deja una noche con agitación a TA. Se añade agua y AcOEt, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con MeOH y se evapora a vacío. Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado.

D) 2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b] indol-6-10 il]-3-(dimetilamino)acrilonitrilo.

Se calienta a 100°C durante una noche una mezcla de 0,18 g del compuesto de la etapa anterior y 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriamiento a TA, se añade EP y agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, a continuación con la mezcla EP/propan-2-ol (50/50; v/v). Se recoge el precipitado en 15 MeOH y se evapora a vacío. Se obtienen 0,15 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,19: s: 6H; 4,00: s: 3H; 4,13: s: 3H; 7,22-7,26: dd: 1H; 7,39-7,46: m: 3H; 7,54: d: 1H; 7,68: s: 1H; 7,80: s: 1H; 8,18: s: 1H.

Preparación 1.9

20 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfría a 0°C una disolución de 1,5 g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.1 en 60 ml de DCM, se añaden 2,33 g de AlCl₃, a continuación 0,624 ml de cloruro de acetilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se vierte la mezcla de 25 reacción sobre hielo, se extrae con DCM, se filtra con succión el precipitado formado, se extraen los líquidos de la filtración por succión con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. Se juntan el residuo y el precipitado, se tritura en la mezcla MeOH/éter y se filtra con succión. Se obtienen 1,36 g del compuesto esperado.

30 B) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 1 g del compuesto de la etapa anterior en 13 ml de DMF se añaden 0,311 g de NaH a 60 % en aceite, a continuación 0,69 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo y se deja 5 horas con agitación a TA. Se añade una disolución 35 saturada de NaCl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución

saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano, a continuación con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (50/50; v/v). Se obtienen 0,639 g del compuesto esperado.

- 5 C) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 100°C durante una noche una disolución de 0,25 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriamiento a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con EP y se seca.

- 10 Se obtienen 0,236 g del compuesto esperado.

Preparación 1.10

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) N'-(4-Iodofenil)acetohidrazida.

- 15 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 10 g de 4-iodofenilhidrazina en 80 ml de ácido acético. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, el residuo se recoge con agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 9 g del compuesto esperado.

B) N'-(4-Yodofenil)-N,N'-dimetilacetohidrazida.

- 20 A una suspensión de 3,9 g de NaH a 60 % en aceite en 50 ml de DMF, se añade una disolución de 9 g del compuesto de la etapa anterior en 30 ml de DMF y se deja 5 minutos con agitación a TA. Se añaden a continuación 6,1 ml de ioduro de metilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se tritura el residuo aceitoso en EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 6,7 g del compuesto esperado.

C) Hidrocloruro de N-[5-iodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-iliden]metanamina.

- 30 Se calienta a 80 °C durante 16 horas una mezcla de 6,7 g del compuesto de la etapa anterior y 50 ml de POCl_3 . Después de enfriamiento a TA, se añade éter, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge el precipitado en 20 ml de EtOH y se calienta a reflujo durante 5 horas. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter. Se obtienen 4,4 g del compuesto esperado.

D) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-yodo-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una disolución de 1,4 g del compuesto de la etapa anterior en 8 ml de ácido acético, se añaden 1,2 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo, a continuación se calienta a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla 10 AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,3 g del compuesto esperado, F = 223-225 °C.

E) 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

A una disolución de 0,4 g del compuesto de la etapa anterior en 15 ml de NMP 15 se añaden 0,5 g de Cu₂O a continuación se desgasifica la mezcla de reacción por borboteo de argón durante 30 minutos. Se añaden a continuación 0,075 g de acetato de Paladio (II), 0,273 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 0,64 ml de tributil(1- 20 etoxivinil)estannano, continuación se calienta a 80 °C durante 8 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de HCl 1N, se deja 10 minutos con agitación y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se tritura el producto obtenido con una mezcla AcOEt / ciclohexano (75/25; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,15 g del compuesto esperado, F = 254-255 °C.

F) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

Se calienta a 100 °C durante una noche una disolución de 0,5 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de reactivo de Bredereck. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añade de EP, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP. Se obtienen 0,575 g del compuesto esperado.

30 Preparación 1.11

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxamida.

Se hace burbupear durante 5 minutos CO en una disolución de 1,28 g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.10, 0,055 g de PdCl₂(PPh₃)₂ y 2,24 ml de 35 1,1,1,3,3,3-hexametil disilazano en 8,5 ml de DMF, a continuación se calienta a 80 °C

durante 12 horas bajo atmósfera de CO. Después de enfriamiento a TA, se añaden 1,39 ml de MeOH y se deja 10 minutos con agitación. Se vierte la mezcla de reacción en 56 ml de H₂SO₄ 2N, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua a continuación con AcOEt. Se extrae en filtrado con AcOEt, se lava la fase orgánica 5 con una disolución saturada de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el precipitado y el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20; v/v). Se obtienen 0,6 g del compuesto esperado.

10 RMN¹H: CDCl₃ (300 MHz): δ (ppm): 4,09: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,28-7,45: m: 3H; 7,50: d: 1H; 7,79: dd: 1H; 8,02: s: 1H; 8,25: d: 1H.

Preparación 1.12

4-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxobutanoato de metilo.

Se enfría a 5°C una disolución de 0,3 g del compuesto de la etapa E de la 15 Preparación 1.10 en 4 ml de DMF, se añaden 0,036 g de NaH a 60 % en aceite y 0,1 g de oxalato de dimetilo, se deja 1 hora con agitación a TA a continuación se calienta a 50°C durante 1 hora. Después de enfriamiento a TA, se añade una disolución de HCl 2,4N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 0,46 g del compuesto esperado que se 20 utiliza tal cual.

Preparación 1.13

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) **3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

Se enfría a 0°C una disolución de 0,9 g del compuesto de la etapa B de la 30 Preparación 1.2 en 50 ml de DCM, se añaden, en pequeñas porciones, 1,34 g de AlCl₃ a continuación, gota a gota, 0,5 ml de cloruro de propionilo y se deja 2 horas con agitación a 0°C. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una mezcla EP/AcOEt (90/10; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,65 g del compuesto esperado.

B) **3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

35 Se calienta a 100°C durante 16 horas una mezcla de 0,6 g del compuesto de la

etapa anterior y 2 ml de reactivo de Bredereck. Despues de enfriamiento a TA, se añade EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,63 g del compuesto esperado.

5 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,04: s: 3H; 2,98: s: 6H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 6,89: s: 1H; 7,26: d: 1H; 7,44: m: 2H; 7,59: d: 1H; 7,68: s: 1H; 7,89: s: 1H; 8,29: s: 1H.

Preparación 1.14

1-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]butano-1,3-diona.

10 Se deja 10 minutos con agitación una mezcla de 0,052 g de NaH a 60 % en aceite y 0,12 ml de AcOEt en 2 ml de THF, a continuación se añade una disolución de 0,246 g del compuesto de la etapa E de la Preparación 1.10, 2 gotas de EtOH y 0,0035 g de dibenzo-18-corona-6 en 2 ml de THF y se calienta a 80°C durante 3 horas. Despues de enfriamiento a TA, se añade una disolución de HCl 1N, se extrae 15 con AcOEt y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,242 g del compuesto esperado.

20 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,17: s: 2H; 2,25: s: 1H; 4,02: s: 3H; 4,20: s: 3H; 6,63: s: 1H; 7,40-7,52: m: 2H; 7,67-7,80: m: 2H; 7,85-7,95: m: 1H; 8,36: d: 1H; 8,62: d: 1H.

Preparación 1.15

3-(2,4-Diclorofenil)-6-etinil-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b] indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[(trimetilsilil)etinil]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b] indol-2-ona.

25 Se hace burbujeante argón durante 5 minutos en una disolución de 0,5g del compuesto de la etapa D de la Preparación 1.10, 0,161 ml de (trimetilsilil)acetileno y 0,06.g de Pd(PPh₃)₄ en 5 ml de pirrolidina, a continuación se calienta a 150°C en un microondas. Se cromatografía la mezcla de reacción sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (70/30; v/v). Se obtienen 0,292 g del compuesto 30 esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-etinil-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b] indol-2-ona.

A una disolución de 0,29 g del compuesto de la etapa anterior en 6,7 ml de THF, 1,7 ml de MeOH y 0,3 ml de agua se añaden 0,079 g de KOH y se deja 3 horas con agitación a TA. Se concentra a vacío, y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt / ciclohexano (80/20; v/v). Se tritura el producto 35

obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado, $F = 184\text{-}185^\circ\text{C}$.

Preparación 1.16

5 **Ácido 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxílico.**

A) 4-(2-Acetilhidrazino)benzoato de metilo.

Se disuelven 5,5 g de 4-hidrazinobenzoato de metilo en 38,2 ml de AcOH que contienen 2,4 g de acetato de sodio, se calienta 18 horas a 80°C . Se filtra con succión el mineral, a continuación se evapora y se recoge con un mínimo de Et_2O . Se filtra con succión para obtener 7,97 g del compuesto esperado.

B) 4-(2-Acetyl-1,2-dimetilhidrazino)benzoato de metilo.

Se ponen en suspensión 2,95 g de NaH a 95 % en 90 ml de DMF y se añaden gota a gota 8,135 g del compuesto de la etapa anterior en disolución en el mínimo de DMF, a continuación después de algunos minutos se añaden gota a gota 9,75 ml de ioduro de metilo. Se agita 1 hora a TA. Se vierte el medio sobre una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl, se seca, se evapora para dar 5,4 g del compuesto esperado.

C) 1-Metil-2-(metilamino)-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo.

Se mezclan 5,4 g del compuesto de la etapa anterior y 62 ml de oxicloruro de fósforo y se calienta 2 horas y media a 80°C . Se evapora el medio y se recoge con AcOEt. El sólido formado se filtra con succión, se lava con AcOEt, se seca para dar 4 g del compuesto esperado.

RMN MeOD (250 MHz): 3,2 ppm: s: 3H; 3,6 ppm: s: 3H; 3,9 ppm: s: 3H; 7,3-7,4 ppm: m: 2H; 8,1-8,2 ppm: m: 2H.

25 **D) 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxilato de metilo.**

Se calienta durante 2 horas a 100°C una mezcla de 25,47 g del compuesto obtenido en la etapa anterior y 27,4 g de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo en 100 ml de ácido acético. Se vierte la mezcla de reacción caliente en 500 ml de una mezcla agua/hielo, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, a continuación con éter y se seca. Se obtienen 22 g del compuesto esperado.

E) Ácido 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-carboxílico.

A una mezcla de 9,5 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 100 ml de MeOH se añade una disolución de 5,14 g de KOH en pastillas en 90 ml de agua y

se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento a TA, a continuación con baño de hielo, se acidifica la mezcla de reacción a pH = 1 por adición de una disolución de HCl 5N, diluyendo con agua para permitir la agitación. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 9,1 g del compuesto esperado.

5 **Preparación 1.17**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-N-prop-2-in-1-il-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboxamida.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.16, 0,038ml de propargilamina, 0,285 g de PyBOP y 0,096 ml de DIPEA en 7 ml de DCM y 1,3 ml de DMF. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una mezcla MeOH / DCM y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado.

10 **EJEMPLO 1: Compuesto N° 1**

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,5 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 3 ml de NMP se añaden 0,08 g de tioacetamida, a continuación se calienta a 150 °C durante 30 minutos. Después de enfriamiento a TA, se añade agua y AcOBt, se decanta, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una mezcla

25 MeOH/EP (50/50; v/v), se filtra con succión el precipitado formado y se lava con AcOEt. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado, F > 350 °C (desc.).

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,72: s: 3H; 3,70: s: 3H; 7,46-7,52: m: 3H; 7,69: s: 1H; 7,77-7,85: m: 2H; 8,25: s: 1H; 8,44: s: 1H; 12,21: s: 1H.

30 **EJEMPLO 2: Compuesto N° 2**

6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 7 ml de MeOH, se añaden 0,04 g de tiourea, a continuación se calienta a reflujo durante 18 horas. El precipitado formado se filtra con succión, se tritura en una disolución saturada de K₂CO₃, se filtra con succión, se lava con agua, a continuación con la

mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,17 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 7,06: s: 1H; 7,43= 7,50: m: 2H; 7,57: s: 2H; 7,70: s: 1H; 8,19: s: 1H; 8,25: s: 1H; 8,60-8,85: sb: 2H; 12,40: s: 1H.

EJEMPLO 3: Compuesto N° 3

5 **3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

A) **Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]1,3-tiazol-2-il]metilo.**

A una disolución de 0,33 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 15 ml de EtOH, se añaden 0,12 g de pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo y se calienta a reflujo durante 3 días. Se recoge la mezcla de reacción en DCM y MeOH y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado.

B) **3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

A una disolución de 0,016 g de sodio en 10 ml de MeOH se añade una suspensión de 0,18 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de MeOH y se deja 16 horas con agitación a TA. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10; v/v). Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,69: s: 3H; 4,80: s: 2H; 6,11: m: 1H; 7,46-7,52: m: 3H; 7,69: s: 1H; 7,82: d: 1H; 7,88: s: 1H; 8,25: s: 1H; 8,44: s: 1H; 12,20: s: 1H.

25 **EJEMPLO 4: Compuesto N° 4**

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.1 en 2 ml de NMP se añaden 0,064 g de acetamida, a continuación se calienta a 150 °C durante 2 horas. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido en 5 ml de MeOH, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con EP. Se obtienen 0,12 g del compuesto esperado.

35 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,45: s: 3H; 3,67: s: 3H; 7,44-7,52: m:

3H; 7,60: d:1H; 7,67: s: 1H; 8,20-8,34: m: 3H; 12,18: s: 1H.

EJEMPLO 5: Compuesto N° 5

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

- 5 A) **Hidrocloruro de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b] indol-2-ona.**

Se deja 20 horas con agitación a TA una mezcla de 0,845 g del compuesto de la Preparación 1.1 y 0,255 g de hexametilentetramina en 13 ml de cloroformo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con DCM, a continuación con éter.

- 10 10 Se recoge el precipitado en 3,5 ml de EtOH, se añaden 0,395 ml de HCl a 37 %, y se calienta a 50 °C durante 16 horas. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 0,547 g del compuesto esperado.

B) ***3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

- 15 15 A una disolución de 0,5 g del compuesto de la etapa anterior en 10 ml de ortoacetato de trietilo se añaden 6 mg de ácido *paratoluen sulfónico* monohidratado, a continuación se calienta a 140 °C durante 45 minutos. Después de enfriamiento a TA, se disuelve la mezcla de reacción con DCM y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt/MeOH (97/3; v/v). Se obtienen 0,045 g del compuesto esperado, F = 338-340 °C.

EJEMPLO 6: Compuesto N° 6

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

- 25 A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 20 ml de MeOH se añaden 0,047 g de tioacetamida, a continuación se calienta a reflujo durante 48 horas. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con EP. Se disuelven el precipitado en DCM y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se obtienen 0,13 g del compuesto esperado, F = 253-254 °C.

30 30 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,70: s: 3H; 3,99: s: 3H; 4,15: s: 3H; 7,44: m: 2H; 7,62-7,67: m: 2H; 7,79: s: 1H; 7,86: d: 1H; 8,26: s: 1H; 8,43: s: 1H.

EJEMPLO 7: Compuesto N° 7

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[(2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

- 35 A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 10 ml de MeOH se añaden 0,045 g de N-metiltiourea, a continuación se calienta a reflujo

durante 16 horas. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,03: s: 3H; 4,03: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,08: s: 1H; 7,42-7,48: m: 2H; 7,70-7,72: m: 3H; 8,23: s: 1H; 8,30: s: 1H.

5 **EJEMPLO 8: Compuesto N° 8**

Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,45 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 20 ml de EtOH se añaden 0,25 g de pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo y se calienta a reflujo 10 durante 3 días. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con una mezcla MeOH/EP (50/50; v/v). Se disuelven el precipitado en DCM y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se recoge el producto obtenido en EP y se filtra con succión el precipitado. Se obtienen 0,4 g del compuesto esperado, F = 193-195 °C.

15 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 1,23: s: 9H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,46: s: 2H; 7,47: s: 2H; 7,68: s: 2H; 7,89: m: 1H; 8,04: s: 1H; 8,28: s: 1H; 8,48: s: 1H.

EJEMPLO 9: Compuesto N° 9

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

20 A una disolución de 0,017 g de sodio en 20 ml de MeOH se añaden 0,2 g del compuesto N° 8 y se deja 6 horas con agitación a TA. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua, con una mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v), a continuación con DCM. Se obtienen 0,16 g del compuesto esperado, F = 261-262 °C.

25 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 4,80: s: 2H; 6,12: s: 1H; 7,46: s: 2H; 7,64-7,69: m: 2H; 7,88-7,92: m: 2H; 8,28: s: 1H; 8,46: s: 1H.

EJEMPLO 10: Compuesto N° 10

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,13 g del compuesto N° 9 en 10 ml de DMF se añaden 30 0,02 g de NaH a 60 % en aceite y se deja 30 minutos con agitación a TA. Se añaden, a continuación 0,05 ml de iodoetano y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo 35 con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en EP y se filtra con succión el precipitado

formado. Se obtienen 0,1 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 1,20: t: 3H; 3,64: q: 2H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 4,81: s: 2H; 7,46: s: 2H; 7,65-7,69: m: 2H; 7,89: d: 1H; 7,99: s: 1H; 8,28: s: 1H; 8,47: s: 1H.

5 **EJEMPLO 11: Compuesto N° 11**

Ciclopropanocarboxilato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo.

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 9 en 5 ml de piridina se añaden 0,1 ml de cloruro de ciclopropanocarbonilo y se deja 48 horas con agitación a TA. Se 10 vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10; v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. 15 Se obtienen 0,105 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 0,91-0,99: m: 4H; 1,77: m: 1H; 4,03: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,44: s: 2H; 7,47: m: 2H; 7,67-7,70; m: 2H; 7,90: d: 1H; 8,05: s: 1H; 8,29: s: 1H; 8,49: s: 1H.

20 **EJEMPLO 12: Compuesto N° 12**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se calienta a 160°C durante 35 minutos una disolución de 0,1 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 1 ml de formamida. Después de enfriamiento, se vierte la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con DCM, se 25 seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,042 g del compuesto esperado, F = 221-222°C.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,01: s: 3H; 4,17: s: 3H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,67-7,75: m: 3H; 8,25: s: 1H; 8,32: s: 1H; 8,47: d: 1H; 8,55: s: 1H.

30 **EJEMPLO 13: Compuesto N° 13**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,22 g de acetamida y se calienta a 150°C durante 30 minutos. Después de 35 enfriamiento, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución

saturada de NH₄Cl, con una disolución de HCl 1N, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10; v/v). Se obtienen 0,11 g del compuesto esperado, F.= 222-223 °C.

5 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 2,47: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,16: s: 3H; 7,46: m: 2H; 7,62-7,69: m: 3H; 8,25: s: 1H; 8,26: s: 1H; 8,38: s: 1H.

EJEMPLO 14: Compuesto N° 14

6-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

10 A una disolución de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,22 g de urea y se calienta a 150 °C durante 30 minutos. Después de enfriamiento, se añade agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado disuelto en MeOH sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se obtienen 0,04 g del compuesto esperado, F = 295-297 °C.

15 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,95: s: 3H; 4,10: s: 3H; 6,62: s: 2H; 7,37-7,43: m: 2H; 7,51: s: 2H; 7,63: s: 1H; 7,75: s: 1H; 8,06: s: 1H; 8,13: s: 1H

EJEMPLO 15: Compuesto N° 15

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

20 A una disolución de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 2 ml de NMP se añaden 0,39 g de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acetamida y se calienta a 150 °C durante 1 hora 30 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado disuelto con una mezcla AcOEt/DCM sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en la mezcla AcOEt/ciclohexano (10/90; v/v) y se filtra con succión el precipitado. Se obtienen 0,035 g del compuesto esperado.

25 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 4,56: d: 2H; 5,72: t: 1H; 7,47: m: 1H; 7,69: m: 3H; 8,26: s: 1H; 8,30: s: 1H; 8,49: s: 1H.

30 **EJEMPLO 16: Compuesto N° 16**

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

35 A una disolución de 0,12 g del compuesto N° 15 en 4 ml de DMF se añaden 0,032 g de NaH a 60 % en aceite y se deja 30 minutos con agitación a TA. Se añaden, a continuación 0,06 ml de iodoetano y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la

mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se recoge el residuo con una mezcla AcOEt/EP (20/80; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,07 g del compuesto esperado.

5 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 1,15: t: 3H; 3,56: q: 2H; 4,02: s: 3H; 4,17: s: 3H; 4,58: s: 2H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,67: m: 3H; 8,27: s: 1H; 8,31: s: 1H; 8,53: s: 1H.

EJEMPLO 17: Compuesto N° 17

10 **Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-oxazol-2-il]metilo.**

A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 15 en 4 ml de piridina se añaden 0,14 ml de cloruro de pivaloilo y se deja 2 horas con agitación a TA. se añade agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo 15 sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla de éter/EP y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,07 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 1,19: s: 9H; 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,24: s: 2H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,69: s: 3H; 8,26: s: 1H; 8,56: s: 1H.

20 **EJEMPLO 18: Compuesto N° 18**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) **Hidrocloruro de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

25 Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en la etapa A del Ejemplo 5 a partir del compuesto de la Preparación 1.2.

B) **3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en la etapa B del 30 Ejemplo 5, F = 239-240 °C.

EJEMPLO 19: Compuesto N° 19

3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) **N-[2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-**

35 **b]indol-6-il]-2-oxoetil]-2-etoxiacetamida.**

Se deja 16 horas con agitación a TA una mezcla de 0,25 g del compuesto de la etapa A del Ejemplo 18, 0,058 ml de ácido etoxiacético, 0,318 g de PyBOP y 0,29 ml de DIPEA en 3 ml de DCM. Se añade una disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se 5 cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt/MoOH (95/5; v/v). Se obtienen 0,268 g del compuesto esperado.

B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 20 horas con agitación a TA una disolución de 0,268 g del compuesto 10 de la etapa anterior en 0,5 ml de H₂SO₄ concentrado. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (50/50; v/v), a continuación con AcOEt. Se obtienen 0,04 g del compuesto esperado, F = 179-180 °C.

15 **EJEMPLO 20: Compuesto N° 20**

6-(3-Amino-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxopropanonitrilo.

20 A una disolución de 0,7 g del compuesto de la Preparación 1.2 en 11 ml de EtOH y 2 ml de agua se añaden 0,19 g de KCN y se calienta a reflujo durante 4 horas. El precipitado formado se filtra con succión, se disuelve con una mezcla MeOH/AcOEt y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (75/25; v/v), a continuación con AcOEt. Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado.

25 **B) 6-(3-Amino-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

A una disolución de 0,2 g del compuesto de la etapa anterior en 10 ml de EtOH se añaden 0,2 ml de hidrazina monohidratada y se calienta a reflujo durante 16 horas. Se cromatografía la mezcla de reacción sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a 30 continuación con la mezcla AcOBt/MeOH/NH₃ (90/10/0,2; v/v/v). Se obtienen 0,05 g del compuesto esperado, F = 284-286 °C.

EJEMPLO 21: Compuesto N° 21

6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

35 A una disolución de 0,25 g del compuesto de la Preparación 1.3 en 12 ml de

MeOH se añaden 0,053 g de tiourea y se calienta a reflujo durante 16 horas. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con una disolución saturada de K_2CO_3 , con MeOH, con una mezcla AcOEt/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,18 g del compuesto esperado, $F = 272\text{-}273^\circ C$.

5 **EJEMPLO 22: Compuesto N° 22**

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,25 g del compuesto de la Preparación 1.4 en 10 ml de NMP se añaden 0,37 g de Cu_2O , a continuación se desgasifica la mezcla de reacción 10 durante 10 minutos. Se añaden, a continuación 0,055 g de acetato de paladio (II), 0,2 g de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 1 g de 2-(tributilestannil)-1,3-tiazol, a continuación se calienta a $100^\circ C$ durante 16 horas. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de AcOH al 30 %, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente a vacío. Se 15 cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en AcOEt y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,71: s: 3H; 7,46-7,88: m: 7H; 8,37: s: 1H; 8,50: s: 1H; 12,37: s: 1H.

20 **EJEMPLO 23: Compuesto N° 23**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,35 g de NaH a 60 % en aceite en 10 ml de DMF se añaden 0,25 g del compuesto N° 22 y se deja con agitación a TA hasta que cesa la 25 desgasificación gaseosa. Se añaden, a continuación 0,07 ml de ioduro de metilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se añade agua, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido con una mezcla AcOEt/ciclohexano (25/75; v/v), se filtra con succión el precipitado formado y 30 se lava con HP.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): 8 (ppm): 4,04: s: 3H; 4,20: s: 3H; 7,43-7,51: m: 2H; 7,69-7,75: m: 3H; 7,88-7,94: m: 2H; 8,41: s: 1H; 8,51: s: 1H.

EJEMPLO 24: Compuesto N° 24

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se enfriá a -15°C 10 ml de H₂SO₄ concentrado, se añaden 0,6 g del compuesto de la Preparación 1.5 y 0,092 ml de alcohol propargílico y se deja 3 horas con agitación a 0°C, a continuación una noche a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla hielo/H₂O, se añade Na₂CO₃ hasta pH = 7, se extrae con AcOEt, se lava la 5 fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt/MeOH (99/1; v/v). Se recoge el producto obtenido en la mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v) y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,015 g del compuesto esperado, F = 258-261 °C.

10 **EJEMPLO 25: Compuesto N° 25**

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

En un tubo sellado, se calienta a 80°C durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.6 y 3 ml de cloroacetona. Después de enfriamiento 15 a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NaHCO₃, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, a continuación con la mezcla propan-2-ol/EP (50/50; v/v). Se obtienen 0,175 g del compuesto esperado, F = 255-257 °C.

EJEMPLO 26: Compuesto N° 26

20 ***6-(4-Amino-1,3-tiazol-2-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.6 y 0,04 ml de bromoacetonitrilo en 5 ml de acetonitrilo. Después de enfriamiento a TA, se añade MeOH y se concentra a vacío. Se cromatografía el 25 residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (90/10; v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla EP/MeOH/éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,06 g del compuesto esperado, F > 300 °C (desc.).

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 4,02: s: 3H; 4,18: s: 3H; 5,39: s: 2H; 5,87: s: 1H; 7,43-7,50: m: 2H; 7,60-7,70: m: 3H; 8,35-8,39: m: 2H.

30 **EJEMPLO 27: Compuesto N° 27**

6-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una suspensión de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.6 en 6 ml de 1,4-dioxano se añaden 0,073 g de 1,3-dicloroacetona y se calienta a reflujo durante una 35 noche. Después de enfriamiento a TA, se concentra a vacío, se recoge en residuo en

agua, a continuación con una mezcla de éter/MeOH (50/50; v/v), con éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se recoge el producto obtenido en éter y se filtra con succión. Se obtienen 0,145 g del compuesto esperado, F = 277-5 281 °C (desc.).

EJEMPLO 28: Compuesto N° 28

6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

10 **A) 6-[4-(Azidometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

15 A una disolución de 0,4 g del compuesto N° 27 en 15 ml de DMSO se añaden 0,16 g de NaN₃ y se calienta a 50 °C durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua, y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado con una mezcla AcOEt/MeOH y se concentran los disolventes a vacío. Se 15 tritura el residuo con una mezcla de éter/MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,33 g del compuesto esperado.

B) 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

20 Se hidrogena durante 24 horas, a TA y a 4 bares de presión, una mezcla de 0,33 g del compuesto de la etapa anterior y 0,033 g de Pd/C a 10 % en 10 ml de MeOH y 40 ml de ácido acético. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y se concentra a vacío el filtrado. Se recoge el residuo par una disolución saturada de K₂CO₃, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con 18 mezcla de DCM/MeOH/triethylamina (95/5/1; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en 25 éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,12 g del compuesto esperado, F = 261-266 °C.

EJEMPLO 29: Compuesto N° 29

30 **3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.**

35 A una disolución de 0,1 g del compuesto N° 27 en 3 ml de DMF se añaden 0,068 g de K₂CO₃ y 0,021 ml de pirrolidina y se calienta a 80 °C durante una noche. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de HCl 1N, se lava la fase acuosa ácida con AcOEt, se alcaliniza por adición de una disolución de NaOH 2N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄

y se evapora el disolvente a vacío. Se tritura el residuo en agua, se filtra con succión el precipitado formado, se recoge en MeOH y se concentra el disolvente a vacío. Se disuelven el residuo con una mezcla MeOH/piridina y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/MoOH/NH₄OH 28 % (89/10/1; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,03 g del compuesto esperado, F = 222-226 °C.

EJEMPLO 30: Compuesto N° 31

[2-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-4-il]acetato de metilo.

10 A una suspensión de 0,16 g del compuesto de la Preparación 1.6 en 6 ml de 1,4-dioxano se añaden 0,07 g de 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriamiento a TA, se concentra la mezcla de reacción a vacío, se tritura el residuo en agua, a continuación con una mezcla EP/propan-2-ol (50/50; v/v), a continuación con una mezcla de éter/MeOH (50/50; v/v), a continuación con éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,145 g del compuesto esperado, F = 198-201 °C.

EJEMPLO 31: Compuesto N° 32

Ácido [2-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-4-il]acético.

20 A una disolución de 0,345 g del compuesto N° 31 en 10 ml de MeOH 3,5 ml de agua se añaden 0,168 g de hidróxido de litio monohidratado y se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de NaOH 2N, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acidifica por adición de una disolución de HCl 6N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/MeOH/AcOH (94,5/5/0,5; v/v/v), a continuación (89/10/1; v/v/v). Se obtienen 0,09 g del compuesto esperado, F = 234-239 °C.

EJEMPLO 32: Compuesto N° 33

30 ***3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

A una disolución de 0,145 g del compuesto de la Preparación 1.7 en 4 ml de MeOH se añaden 0,073 g de 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno y 0,062 g de K₂CO₃, a continuación se calienta a reflujo durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge en residuo en agua, se filtra con succión el precipitado

formado y se lava con agua. Se cromatografía el precipitado sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20; v/v), a continuación con AcOEt. Se recoge el producto obtenido con una mezcla MeOH/DCM, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH. Se obtienen 0,048 g del compuesto esperado, $F = 170\text{-}174^\circ\text{C}$.

5 **EJEMPLO 33: Compuesto N° 34**

6-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

A una disolución de 0,15 g del compuesto de la Preparación 1.8 en 5 ml de MeOH, se añaden 0,044 ml de hidrazina monohidratada, a continuación 0,029 ml de ácido acético y se calienta a reflujo durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se disuelve el residuo con una mezcla DCM/AcOEt y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v), a continuación con la mezcla AcOEt/MeOH/trietilamina (90/10/2; v/v/v). Se tritura el producto obtenido en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,05 g del compuesto esperado, $F = 240\text{-}245^\circ\text{C}$.

10 **EJEMPLO 34: Compuesto N° 35**

3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

15 A) ***3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

Se calienta a reflujo durante 3 horas una disolución de 0,236 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,043 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 3 ml de MeOH. Después de enfriamiento a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 0,147 g del compuesto esperado.

20 B) ***3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

25 Se calienta a 100°C durante 3 días una mezcla de 0,147 g del compuesto de la etapa anterior, 10 ml de HCl 3M y 5 ml de THF. Después de enfriamiento a TA, se alcaliniza por adición de una disolución de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, y se concentra la fase orgánica a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (50/50; v/v), con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH y con éter. Se obtienen 0,053 g del compuesto esperado, $F = 320\text{-}323^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 35: Compuesto N° 36

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.

- 5 **A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-9-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-*b*]indol-2-ona.**

Se calienta a reflujo durante 24 horas una disolución de 0,208 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,068 ml de hidrazina monohidratada en 4 ml de MeOH. Después de enfriamiento a TA, se añade EP, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con EP y se seca. Se obtienen 0,149 g del compuesto esperado.

- 10 **B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona.**

Se calienta a 100 °C durante 2 días una mezcla de 0,098 g del compuesto de la etapa anterior, 6,7 ml de HCl 3M y 3,3 ml de THF. Después de enfriamiento a TA, se alcaliniza por adición de una disolución de NaOH 1N, se extrae con AcOEt y se 15 concentra la fase orgánica a vacío. Se recoge el residuo con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con MeOH, a continuación con éter. Se obtienen 0,02 g del compuesto esperado, F = 246-250 °C.

EJEMPLO 36: Compuesto N° 37

3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-*b*]indol-2-ona

- 20 **A) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-*b*]indol-2-ona.**

A una disolución de 0,099 g del compuesto de la etapa A del Ejemplo 35 en 2 ml de DMF se añaden 0,011 g de NaH a 60 % en aceite, a continuación 0,017 ml de iodometano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con AcOBt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (60/40; v/v), a continuación con AcOEt. Se obtienen 0,111 g del compuesto esperado.

- 30 **B) 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2*H*-pirido [2,3-*b*]indol-2-ona.**

Se calienta a 100 °C durante 4 días una mezcla de 0,111 g del compuesto de la etapa anterior, 7,4 ml de HCl 3M y 3,7 ml de THF. Después de enfriamiento a TA, se alcaliniza por adición de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica 35 sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel

de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20; v/v), a continuación con AcOEt. Se obtienen 0,028 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (400 MHz): 3,7 s: 3H; 3,95: s: 3H; 6,65: s: 1H; 7,40-7,50: m: 2H; 7,55-7,70; m: 3H; 7,75: d: 1H; 8,15: s: 1H; 8,25: s: 1H; 10,70: se:1H.

5 **EJEMPLO 37: Compuesto N° 38**

3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona.

A) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-9-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona.

10 Se calienta a reflujo durante una noche una disolución de 0,15 g del compuesto de la Preparación 1.9 y 0,118 g de oxalato de etilhidrazina en 5 ml de MeOH. Después de enfriamiento a TA, se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se obtienen 0,158 g del compuesto esperado.

15 **B) 3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona.**

Se calienta a 100 °C durante 3 días una mezcla de 0,158 g del compuesto de la etapa anterior, 10 ml de HCl 3M y 5 ml de THF. Después de enfriamiento a TA, se alcaliniza por adición de NaOH 1N, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt/ciclohexano (80/20; v/v). Se recoge el producto obtenido en MeOH y se deja una noche en cristalización. Se filtra con succión el producto cristalizado formado, se lava con MeOH, a continuación con éter. Se obtienen 0,045 g del compuesto esperado, F = 255-258 °C.

25 **EJEMPLO 38: Compuesto N° 39**

3-(2,4-Diclorofenil)-6-isoxazol-5-il-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

Se deja 48 horas con agitación a TA una mezcla de 0,221 g del compuesto de la Preparación 1.10, 0,042 ml de ácido acético y 0,051 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 3 ml de MeOH. Se concentra a vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de NaHCO₃, con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se tritura el producto obtenido con una mezcla MeOH/DCM/AcOEt y se filtra con succión el precipitado formado, F = 241-242 °C.

EJEMPLO 39: Compuesto N° 40***3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

Se deja 48 horas con agitación a TA una mezcla de 0,114 g del compuesto de 5 la Preparación 1.10, 0,021 ml de ácido acético y 0,018 ml de hidrazina monohidratada en 1 ml de MeOH. Se concentra a vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃, con agua, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se tritura el producto 10 obtenido en MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,027 g del compuesto esperado, F = 281-282 °C.

EJEMPLO 40: Compuesto N° 41***3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona.***

15 A una disolución de 0,23 g del compuesto N° 40 en 8 ml de DMF, se añaden 0,033 g de NaH a 60 % en aceite y se deja 5 minutos con agitación a TA. Se añaden, a continuación 0,051 ml de iodometano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo 20 sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH, a continuación con éter. Se obtienen 0,103 g del compuesto esperado.

RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 3,88: s: 3H; 4,01: s: 3H; 4,19: s: 3H; 6,68: d: 1H; 7,46: m: 2H; 7,61: m: 1H; 7,71: m: 3H; 8,28: s: 2H.

EJEMPLO 41: Compuesto N° 42***3-(2,4-Diclorofenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

A una disolución de 0,23 g del compuesto N° 40 en 8 ml de DMF se añaden 0,033 g de NaH a 60 % en aceite y se deja 5 minutos con agitación a TA. Se añaden a 30 continuación 0,065 ml de iodoetano y se deja una noche con agitación a TA. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH, a continuación con éter.

35 RMN¹H: DMSO-d₆ (300 MHz): δ (ppm): 1,41: t: 3H; 4,02: s: 3H; 4,16: m: 5H;

6,68: d: 1H; 7,46: m: 2H; 7,61: d: 1H; 7,68: d: 1H; 7,76: m: 2H; 8,29: d:2H.

EJEMPLO 42: Compuesto N° 43.

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

5 Se calienta a 170°C durante una noche una mezcla de 0,2 g del compuesto de la Preparación 1.11, 0,047 g de 1,3-dioxol-2-ona y 1 g de H₃PO₄. Despues de enfriamiento a TA, se añade agua y AcOEt y se deja 10 minutos con agitación. Despues de decantación, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatograffía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con 10 AcOEt. Se obtienen 0,062 g del compuesto esperado, F = 232-233°C.

EJEMPLO 43: Compuesto N°44

5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b] indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

15 A) Ácido ***5-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxílico.***

A una disolución de 0,364 g del compuesto de la Preparación 1.12 en 10 ml de EtOH se añaden 0,04 ml de hidrazina monohidratada, a continuación se calienta a reflujo durante 5 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se cromatograffía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con el gradiente de 20 la mezcla AcOEt/MeOH/triethylamina (45/45/10; v/v/v). Se obtienen 0,27 g del compuesto esperado que se utiliza tal cual.

B) ***5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b] indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.***

25 A una disolución de 0,27 g del compuesto de la etapa anterior en 5 ml de MeOH se añaden 0,1 ml de H₂SO₄ y se calienta a reflujo durante 12 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge en residuo con una mezcla piridina/MeOH, se tritura, se filtra con succión el insoluble y se lava con MeOH. Se cromatograffía el filtrado sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se obtienen 0,068 g del compuesto esperado, F = 290-292°C.

30 **EJEMPLO 44: Compuesto N° 45**

5-[3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]isoxazol-3-carboxilato de metilo.

35 A una disolución de 0,364 g del compuesto de la Preparación 1.12 en 5 ml de MeOH se añaden 0,156 g de hidrocloruro de hidroxilamina, a continuación se calienta a reflujo durante 4 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se

cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt. Se recoge el residuo con MeOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con MeOH, a continuación con éter. Se obtienen 0,037 g del compuesto esperado, F = 280-281 °C.

EJEMPLO 45: Compuesto N° 46

- 5 ***3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(4-metilisoxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

A una suspensión de 0,3 g del compuesto de la Preparación 1.13 en 7 ml de MeOH se añaden 0,09 g de hidrocloruro de hidroxilamina y se deja 48 horas con agitación a TA. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con una mezcla 10 ciclohexano/AcoEt (75/25; v/v). Se obtienen 0,25 g del compuesto esperado, F = 233-234 °C.

EJEMPLO 46: Compuesto N° 47

- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona.***

15 Se deja una noche con agitación a TA una disolución de 0,12 g del compuesto de la Preparación 1.14 y 0,109 g de hidrazina monohidratada en 3 ml de MeOH. Se disuelven la mezcla de reacción por adición de DCM y de MeOH y se chromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 0,09 g del compuesto esperado, F = 309-310 °C.

- 20 **EJEMPLO 47: Compuesto N° 48**

- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

Se calienta al microondas a 190 °C durante 30 minutos una mezcla de 0,178 g del compuesto de la Preparación 1.15, 0,410 g de NaN₃ y 0,337 g de NH₄Cl en 5 ml de 25 DMF. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se chromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt / ciclohexano (70/30;v/v). Se recoge el producto obtenido con una mezcla DCM/MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,031 g del compuesto esperado, F = 274-275 °C.

- 30 **EJEMPLO 48: Compuesto N° 49**

- 6-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.***

A una disolución de 0,6 g del compuesto de la Preparación 1.16 en 6 ml de POCl₃ se añaden 0,15 g de hidrazina carbotioamida, a continuación se calienta a 35 reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden gota a gota de

- agua hasta la formación de un precipitado, a continuación se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento a TA, se alcaliniza la mezcla por adición de NaOH 1 N, se filtra con succión el precipitado, se recoge con una mezcla DCM / MeOH y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla AcOEt / MeOH / NH₄OH (95/5/0,5;v/v/v). Se obtienen 0,065 g del compuesto esperado, F = 321-323 °C.

EJEMPLO 49: Compuesto N° 50

3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

- Se calienta a 120 °C durante 4 horas una mezcla de 0,21 g del compuesto de la
- 10 Preparación 1.17, 0,017 g de acetato de mercurio y 5,5 ml de ácido acético. Se concentra a vacío, se recoge el residuo con una disolución saturada de K₂CO₃, se extrae con DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, a continuación con la mezcla AcOEt / MeOH (99/1; v/v). Se tritura el producto obtenido
- 15 en MeOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,076 g del compuesto esperado, F = 289-292 °C.

EJEMPLO 50: Compuesto N°30: el compuesto 30 de la tabla se prepara como se indica para el ejemplo 29

- EJEMPLO 51: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-ethyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

- A) **Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-oxi)-ethyl]-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**
- Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrito en el ej 39 y de 2-(2-Bromo-etoxy)-tetrahidro-pirano (Collect. Czech. Chem. Commun.; EN; 69; 10; 2004; 1843 -1876).

- RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 1,30 - 1,51 (m, 4H); 1,51 - 1,75 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,95 - 4,10 (m, 4H); 4,15 (s, 3H); 4,20 (s, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,56 (m, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 3H); 7,57 - 7,65 (d, J = 8,63, 1H); 7,70 (d, J = 1,69, 1H); 7,75 - 7,85 (m, 2H); 8,29 (m, 2H).

B) **3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-ethyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

- Calentar a 45 °C durante 16h una disolución que contiene 311 mg (0.56mmol) de compuesto A 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-oxi)-ethyl]-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, 2,7 mL de ácido acético, 1,3 mL de

THF y 0,7 mL de H₂O. Se deja enfriar el medio de reacción, se adsorbe sobre sílice y se purifica por cromatografía ultrarrápida con AcOEt/ciclohexano 20%, a continuación AcOEt 100%, y por último AcOEt/MeOH 5%. Se recoge el residuo con MeOH, se filtra, a continuación se lava con MeOH.

5 Se obtienen 147 mg de polvo blanco.

T_f: 239-244 °C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 3,80 (d, J = 5,08, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (m, 5H); 4,95 (m 1H); 6,70 (d, J = 2,16, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,62 (d, J = 8,64, 1H); 7,70 (d, J = 1,62, 1H); 7,71 - 7,81 (m, 2H); 8,30 (s, 2H).

10 **EJEMPLO 52: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-etyl-4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona de la preparación 1.13 anterior y de oxalato de etil hidrazina RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,20 (t, J=7,1, 3H), 1,94 (s, 3H); 3,97-7,04 (m, 5H); 4,20 (s, 3H); 7,25 (d, J=8,4, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42-7,49 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,74 (d, J=8,4, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

EJEMPLO 53: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en el ejemplo 40 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona de la prep. 1.13 anterior y de hidrato de hidrazina RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,23 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,43-7,57 (m, 4H); 7,67-7,70 (m, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 12,67 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 54: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-isoxazol-5-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en el ejemplo 44 anterior a partir de 1-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona de la prep. 1.14 y de hidrocloruro de hidroxilamina

30 T_f :288-289 °C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,29 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 6,80 (s, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,70 (d, J = 1,93, 1H); 7,75 (d, J = 1,69, 2H); 8,34 (s, 1H); 8,42 (s, 1H).

EJEMPLO 55: 6-(5-Amino-isoxazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se agita a 50°C durante 24h, a continuación a temperatura ambiente durante 18h una disolución que contiene 300 mg (0,707 mmol) del compuesto 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-3-oxo-propionitrilo del ejemplo 20A, 238 mg (2,9 mmol) de acetato de sodio y 152 mg (2,2 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina en 4 mL de CH₂Cl₂ y 4 mL de MeOH. Se concentra el medio de reacción adsorbiendo sobre sílice, se purifica con una columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano al 20%, a continuación con AcOEt 100%.

10 Se obtienen 67 mg de polvo beige.

T_f: 234-235 °C

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,44 (s, 1H); 6,74 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,68 (m, 3H); 8,27 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 56: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etoximetil-oxazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: N-{2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-2-etoxi-acetamida

Se disuelven 756 mg (1,73 mmol) del compuesto hidrocloruro de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 5A anterior, 180 µL (1,90 mmol) de ácido etoxiacético, 991 mg (1,90 mmol) de PyBOP y 905 µL (5,2 mmol) de diisopropiletilamina en 9 mL de CH₂Cl₂. Se agita a temperatura ambiente durante 16h. Se añade una disolución saturada de NH₄Cl, a continuación se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt, a continuación con AcOEt/MeOH 3%. Se obtienen 841 mg de un aceite marrón.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,17 - 1,35 (m, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,94 (s, 2H); 4,74. (d, J = 5,34, 2H); 7,40 - 7,52 (m, 2H); 7,59 (d, J = 8,54, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,51, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,71 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etoximetil-oxazol-5-il)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 20h una disolución de compuesto A N-{2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxoetil}-2-etoxi-acetamida (841 mg, 1,73 mmol) en 2 mL de H₂SO₄. Se añade H₂O, se extrae con EtOAc y CH₂Cl₂, se concentra sin secar. Se adsorbe sobre sílice y se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt. Se recoge el residuo en

Et₂O, se filtra y se lava con un mínimo de Et₂O.

Se obtienen 372 mg de polvo beige.

T_f :desc. 320 °C

5 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,16 (t, J = 6,99, 3H); 3,52 - 3,62 (q, J = 3,72, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,58 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,70 (d, J = 1,62, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 12,35 (s, 1H).

EJEMPLO 57: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

10 Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrita en el ejemplo anterior y de iodometano.

T_f: 286-287 °C

15 RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,28 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,47 (s, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,58 (d, J = 8,61, 1H); 7,69 (m, 2H); 8,23 (d, J = 1,24, 1H); 8,27 (s, 1H).

EJEMPLO 58: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrita en el ejemplo 46 anterior y de iodoetano.

T_f: 270-272 °C

25 RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 1,21 - 1,40 (2t, J = 7,18, 3H); 2,20 - 2,32 (2s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,10 (q, J = 7,20, 2H); 4,15 (s, 3H); 6,11 - 6,46 (2s, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,62, 1H); 7,70 (2d, J = 1,65, 2H); 8,20 - 8,40 (m, 2H)

25 **EJEMPLO 59 éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico**

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico

30 Se disuelven 940 mg (6,4 mmol) de oxalato de dietilo en 5 mL de THF anhídrico. Se añaden 273 mg (6,8 mmol) de NaH 60%, a continuación se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade una disolución de 1,3 g (3,2 mmol) de compuesto 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona. de la prep. 1.2 anterior y 18 mg (0,052 mmol) de dibenzo 18 corona 6 disueltos en 20 mL de THF anhídrico y algunas gotas de EtOH anhídrico. Se calienta a 35 70 °C bajo argón durante 3 horas. Se deja volver a temperatura ambiente. Se añade

AcOEt al medio de reacción y se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 1N. Se evapora a sequedad la fase orgánica, se tritura en agua el producto obtenido, se filtra. Se recoge en EtOH y se evapora a sequedad.

Se obtienen 1,85 g de polvo naranja.

5 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,32 (t, $J=7,08$, 3H); 4,03 (s, 3H), 4,21 (s, 3H); 4,29-4,36 (q, $J=7,07$, 2H); 7,30 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,80 (d, $J=8,85$, 1H); 8,00-8,04 (dd, $J=1,74$, $J=8,77$, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

B) éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico.

10 Se disuelven 930 mg (1,85 mmol) de compuesto A éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico 20 mL de etanol absoluto. Se añaden 583 mg (5,56 mmol) de oxalato de etilhidrazina y se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora a sequedad el medio de reacción y se tritura el residuo en una disolución de K₂CO₃ saturada. Se 15 filtra y se lava con agua. Se purifica sobre columna de sílice eluida con AcOEt.

Se obtienen 510 mg de espuma blanca.

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,28-1,33 (m, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,18-4,32 (m, 7H), 6,83 (s, 1H); 7,39-7,50 (m, 3H); 7,69 (d, $J=1,93$, 1H); 7,76 (d, $J=8,57$, 1H); 8,07 (d, $J=1,33$, 1H); 8,32 (s, 1H).

20 **EJEMPLO 60: 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

A) Compuesto A: 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con hidrocloruro de 25 Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 3-Dimetilamino-2-(4-bromo-fenil)-acrílico de la prep.2.1 0 WO2005/108398

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,24 (m, 2H); 7,58 (m, 3H); 7,75 (dd, $J=1,91$, $J=6,69$, 2H); 7,93 (d, $J=7,24$, 1H); 8,45 (s, 1H).

30 **B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en la preparación 1.9A anterior con el Compuesto A, 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

35 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,65 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,59 (d,

J=8,61, 2H); 7,69-7,72 (d, J=8,71, 1H); 7,79 (d, J=8,62, 2H); 7,90 (dd, J=1,70, J=8,67, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,69 (d, J=1,51, 1H).

C) Compuesto C: 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el Compuesto B 6-Acetyl-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

10 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 2,96 (bs, 3H); 3,14 (bs, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,00 (d, J=12,27, 1H); 7,60 (t, J=9,11, 3H); 7,72 (d, J=12,25, 1H); 7,79 (d, J=6,71, 2H); 7,89 (dd, J=1,61, J=8,64, 1H); 8,57 (d, J=1,34, 1H); 8,59 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

15 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrazina monohidrato.

Tf: 347 °C

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,74 (m, 1H); 7,54-7,80 (m, 7H); 8,39-8,54 (m, 2H); 12,80 (s, 1H).

EJEMPLO 61: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-etyl-5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se disuelven 450 mg (0,86 mmol) del compuesto del ej 59, éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1-etyl-1H-pirazol-3-carboxílico en 10 mL de etanol absoluto, se añaden 42 mg (1,12 mmol) de NaBH4. SE calienta a reflujo durante una noche. Se vuelve a temperatura ambiente, se añaden CH2Cl2 y MeOH al medio de reacción y se adsorbe sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con AcOEt, a continuación con una mezcla AcOEt/MeOH 95 /05. Se tritura el aceite obtenido en éter.

Se obtienen 50 mg de polvo blanco.

Tf: 235 °C

30 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,27 (t, J=7,13, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,05-4,13 (q, J=7,18, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,42 (d, J=5,43, 2H); 5,03 (t, J=5,68, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,33 (dd, J=1,63, J=8,46, 1H); 7,42-750 (m, 2H); 7,69 (d, J=1,95, 1H); 7,73 (d, J=8,55, 1H); 7,98 (d, J=1,40, 1H); 8,32 (s, 1H);

EJEMPLO 62: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 150 mg (0,3 mmol) del compuesto 3-(2,4-diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ej 9 anterior en 10 mL de DMF. Se añaden 50 mg de NaH 60% (0,96 mmol), a continuación se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden 0,05 mL (0,6 mmol) de bromuro de ciclopropilo, a continuación se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua, se extrae con AcOEt. Se lava con una disolución de NaCl saturada, a continuación se adsorbe sobre sílice. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt. Se obtienen 60 mg de polvo blanco. Tf: 289°C

MS: 440,08

RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 7,46 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,96 (d, J=8,6, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 9,20 (s, 1H).

EJEMPLO 63: 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con hidrocloruro de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-dimetilaminoacrílico, Prep.2.12 WO5108398

B) Compuesto B: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.1E anterior con el compuesto A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de bromoacetilo.

C) Compuesto C: éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior con el compuesto B 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido [2,3-b]indol-2-ona y pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (s, 3H); 1,22 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,46 (s, 2H); 7,16 - 7,26 (t, J = 8,96, 2H); 7,63 (d, J = 8,67, 1H); 7,78 - 7,90 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,53 (d, J = 1,48, 1H).

D) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior con el compuesto C éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo- 2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

T_f :162-166 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,16 - 7,28 (t, J = 8,96, 2H); 7,63 (d, J = 8,64, 1H); 7,80 - 7,90 (m, 3H); 7,94 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,45).

10 EJEMPLO 64: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 2-Benciloxi-N-{2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-acetamida

Se disuelven 500 mg (1,11 mmol) de hidrocloruro de 6-(aminoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona descrito en el ejemplo 18A anterior, 175 µL (1,22 mmol) de ácido benciloxiacético, 635 mg (1,22 mmol) de PyBOP y 580 µL (3,33 mmol) de diisopropiletilamina en 6 mL de CH₂Cl₂. Se agita a temperatura ambiente durante 16h. Se añade una disolución saturada de NH₄Cl, a continuación se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt, a continuación con AcOEt/MeOH al 5%.

Se obtienen 454 mg de cristales amarillos.

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-oxazol-5-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 20h una disolución de compuesto A 2-benciloxi-N-{2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-oxo-etil}-acetamida (454 mg, 0,81 mmol) en 2 mL de H₂SO₄. Se añade una mezcla de H₂O y de AcOEt, se filtra el sólido verde obtenido, se recoge el filtrado y se extrae con EtOAc, se concentran estas fases orgánicas combinadas con el precipitado sin secar. Se adsorbe sobre sílice con un mínimo de piridina y se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt, a continuación AcOEt/MeOH al 5%. Se recoge el residuo en MeOH, se filtra y se lava con un mínimo de MeOH, a continuación Et₂O.

Se obtienen 221 mg de polvo beige.

35 T_f :296-297 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,54 (bs, 2H); 5,70 (bs, 1H); 7,40 - 7,48 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,60 - 7,76 (m, 3H); 8,25 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 65: 3-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del éste metílico del ácido 3-dimetilamino-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-acrílico. RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 7,15 - 7,35 (m, 3H); 7,40 - 7,55 (m, 2H); 7,55 - 7,64 (d, J = 8,10, 1H); 7,82 - 7,90 (d, J = 7,4, 1H); 8,19 (s, 1H).

B) Compuesto B 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

En 300 mL de DMF y 9,6 mL de MeOH, se añaden 3,25 g (81,1 mmol) de NaH 60%. se dejar agitar 5 minutos, a continuación se añaden 9,22 g (27,0 mmol) del compuesto A 3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona. Se agita a temperatura ambiente, a continuación, después de finalizar la desgasificación, se calienta a 80°C durante 16h. se deja enfriar, se vierte el medio de reacción en H₂O, se filtra el precipitado amarillo, se lava con H₂O, se recoge el residuo en MeOH y se concentra a sequedad.

Se obtienen 10,6 g de polvo amarillo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,81 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,95 (dd, J = 8,53, j = 2.1, 1H); 7,10 (d, J = 2,57, 1H); 7,17 - 7,26 (m, 1H); 7,27 - 7,32 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,06, 1H); 7,87 (d, J = 6,97, 1H); 8,14 (s, 1H).

C) Compuesto C: 6-Acetil-3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del compuesto B:3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de acetilo.

D) Compuesto D: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del compuesto C 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-2-metil-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y del reactivo de Bredereck.

E) Compuesto E: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 60 anterior a partir del compuesto D 3-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

F) 3-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A -78 °C, se añade una disolución 1M de BBr3 en CH2Cl2 (2,19 mL, 2.19 mmol) a una disolución del compuesto E 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona (306 mg, 0,73 mmol) en 3 mL de CH2Cl2. Se agita a TA durante 16h. Se añade H2O, se filtra el precipitado. Se recoge el sólido en MeOH/CH2Cl2 y se adsorbe sobre sílice. Se purifica por cromatografía sobre columna eluida con CH2Cl2/MeOH al 5%. Se recoge el residuo en MeOH, se filtra y se lava con MeOH.

15 Se obtienen 199 mg de polvo blanco. Tf: 319-320 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 6,70 (bs, 1H); 6,75 - 6,82 (dd, J = 8,35, j = 2,42, 1H); 6,90 (d, J = 2,39, 1H); 7,20 (d, J = 8,36, 1H); 7,45 - 7,82 (m, 3H); 8,05 - 8,20 (m, 1H); 8,30 (bs, 1H); 9,88 (bs, 1H).

EJEMPLO 66: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ej. 39 anterior y de éter metílico de bromometilo.

Tf: 232-234 °C

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,40 (s, 2H); 6,81 (d, J = 2,34, 1H); 7,41 - 7,51 (m, 2H); 7,60 - 7,71 (m, 2H); 7,80 (dd, 1H); 7,94 (d, J = 2,34, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,34 (d, 1H)

EJEMPLO 67: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como en el ejemplo 10 anterior a partir de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 51 y de iodometano.

Tf: 206-208 °C

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,25 (s, 3H); 3,70 - 3,79 (t, J = 5,31, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,24 - 4,32 (t, J = 5,26, 2H); 6,68 (d, J = 2,25, 1H); 7,40 - 7,50 (m,

2H); 7,59 - 7,64 (d, J = 8,62, 1H); 7,69 (d, J = 1,65, 1H); 7,73 - 7,81 (m, 2H); 8,29 (d, J = 2,56, 2H).

EJEMPLO 68: 3-(4-bromo-fenil)-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto del ejemplo 60C 3-(4-bromo-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de oxalato de etil hidrazina.

10 RMN DMSO d6 1H (300 MHz): 1,29 (t, J = 7,20, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (m, 5H); 6,36 (s, 1H); 7,35 (dd, J = 1,71, J = 8,47, 1H); 7,50 (d, J = 1,86, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,78 (m, 3H); 8,07 (d, J = 1,53, 1H); 8,57 (s, 1H). Tf: 200-203 °C

EJEMPLO 69: 6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

15 Se procede como en el ejemplo 10 anterior a partir de 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, compuesto del Ej. 63 y de iodoetano.

Tf: 86 °C - 90 °C

MS: 448,15

20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,21 (t, J = 6,98, 3H); 3,60 - 3,70 (q, J = 7,0, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,18 - 7,28 (t, J = 8,96, 2H); 7,64 (d, J = 8,62, 1H); 7,80 - 7,92 (m, 3H); 8,00 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,33, 1H).

EJEMPLO 70: éster 4-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

25 Se disuelven 200 mg (0,48 mmol) de compuesto 3-(4-fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ej. 63 en 3 mL de piridina. Se añaden 294 µL (2,38 mmol) de cloruro de pivaloílo, a continuación se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade H₂O, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl, a continuación se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt. Se obtienen 209 mg de polvo amarillo.

30 Tf: 90 °C - 92 °C

MS: 504,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,23 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,47 (s, 2H); 7,18 - 7,29 (t, J = 8,95, 2H); 7,65 (d, J = 8,67, 1H); 7,80 - 7,92 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,53 (d, J = 1,41, 1H).

EJEMPLO 71: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-tiazol-4-il-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 62 anterior con el compuesto del ejemplo 63, 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona.

T_f: 280 °C - 282 °C

MS: 390,13

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,15 - 7,30 (t, J = 8,72, 2H); 7,66 (d, J = 8,53, 1H); 7,76 - 7,89 (q, J = 5,95, 2H); 7,94 (d, J = 8,33, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 9,21 (s, 1H).

EJEMPLO 72: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-Acetyl-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.9B anterior a partir de 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ej. 63A anterior y de cloruro de acetilo.

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,64 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,24 (t, J=8,9, 2H); 7,67 (d; J=8,7, 1H); 7,80-7,89 (m, 3H); 8,57 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(3-Dimetilamino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.9C anterior a partir del compuesto A, 6-acetyl-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona. RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 2,95 (s, 3H); 3,14 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,00 (d, J=12,3, 1H); 7,23 (t, J=8,9, 2H); 7,59 (d, J=8,7, 1H); 7,72 (d, J=12,3, 1H); 7,80-7,95 (m, 3H); 8,55 (s, 1H); 8,56 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto B 6-(3-Dimetilamino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina. PF 318°

RMN 1H DMSO d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,75 (s, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,61-7,83 (m, 5H); 8,40 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,80 (s, 1H).

EJEMPLO 73: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir del compuesto 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona del ejemplo 39 anterior y de cloroetil morfolina.

5 RMN 1H CHCl3-d (300 MHz): 2,49-2,52 (m, 4H); 2,87 (t, J=6,4, 2H); 3,69-3,72 (m, 4H); 4,06 (s, 3H); 4,11 (s, 3H); 4,30 (t, J=6,6, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,30 (d, J=2,0, 1H); 7,36 (t, J=8,2, 2H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,76 (dd; J=1,6, J=8,5, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,16 (d, J=1,3, 1H).

10 **EJEMPLO 74: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 73 anterior utilizando la cloroetilpirrolidina. RMN 1H CHCl3-d (300 MHz): 1,76-1,80 (m, 4H); 2,54-2,58 (m, 4H); 3,00 (t, J=7,0, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,32 (t, J=7,0, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,30 (d, J=2,1, 1H); 7,36 (t, J=8,2, 2H); 7,50 (s, 2H); 7,76 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,16 (d, J=1,3, 1H).

15 **EJEMPLO 75: 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

A) Compuesto A: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se disuelven 3,3 g (7,7 mmol) de amida del ácido 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico [preparado según la preparación 1,6 anterior (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,60 (m, 3H); 7,77 (m, 2H); 7,90 (d, J=1,8, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 9,42 (s, 1H), 9,75 (s, 1H))], en 40 mL de dioxano.

25 Se añaden 1,2 g (9,3 mmol) de dicloroacetona. Se calienta a reflujo durante una noche. Se deja que vuelva a temperatura ambiente. Se añaden metanol y AcOEt al medio de reacción y se adsorbe sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con una mezcla CH2Cl2/MeOH 99/01. Se obtienen de 2,5 g de polvo amarillo.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 7,58 (d, J=8,4, 2H); 7,80 (m, 5H), 8,58 (d, J=1,5, 1H); 8,7,1 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

35 Se disuelven 400 mg (0,8 mmol) del compuesto A 3-(4-Bromo-fenil)-6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 10 mL de DMSO. Se añaden 160 mg (2,4 mmol) de NaN3, Se calienta a 45 °C durante una

noche. Se deja que vuelva a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción sobre agua, se filtra el precipitado y se lava con agua. Se recoge en etanol y se evapora a sequedad. Se obtienen 370 mg de polvo amarillo.

MS: 504,96

5 **C) 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se disuelven 370 mg (0,73 mmol) de compuesto B 6-(4-azidometil-tiazol-2-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona en 40 mL de metanol y 40 mL de ácido acético glacial. Se añaden 40 mg de Pd/C. Se hidrogena a 60psi a 10 25 °C durante 48 horas. Se filtra el medio de reacción sobre celite. Se lava con etanol. Se evapora a sequedad el filtrado. Se disuelve el residuo con una mezcla CH₂Cl₂/MeOH y se adsorbe sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/02/01, a continuación con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 93/05/02, Se obtienen 110 mg de polvo amarillo claro.

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,94 (bs, 2H); 3,86 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,78 (s, 1H); 7,58 (d, J=8,7, 2H); 7,70 (d, J=8,7, 1H); 7,85 (m, 3H); 8,56 (s; 1H); 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 76: 3-(4-bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior a partir de 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona del ej. 60 anterior y de iodoetano.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,29/1,43 (t, m/M, J=7,2, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (m, 5H); 6,34/6,71 (d, m/M, J=2,1, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,80 (m, 4H); 8,07/8,37 (s, m/M, 1H); 8,57 (s, 1H).

EJEMPLO 77: 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como se indica en el ejemplo 21 anterior a partir de 6-(2-Bromo-acetil)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona [preparado según la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del Ej 65 A anterior, 3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona,] y de tiourea

T_f: 294 °C-295 °C

MS: 438,8

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,89 (s, 1H); 6,99 (s,

2H); 7,22 - 7,29 (td, J = 8,4, J = 2,7, 1H); 7,43 - 7,59 (m, 2H); 7,57 (d, J = 8,7, 1H); 7,73 - 7,77 (dd, J = 8,4, J = 1,5, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,27 (d, J = 1,5, 1H).

EJEMPLO 78: **6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

- 5 A) **Compuesto A: éster bencílico del ácido {4-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico**

Se procede como se indica en el ejemplo 3 anterior a partir de 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona [preparado según la preparación 1.1 anterior a partir de 3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona, RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,97 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,93 (s, 2H); 7,56 (dd, J = 6,9, J = 2,1, 2H); 7,70 - 7,81 (m, 3H); 7,90 - 7,98 (m, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,71 (d, J = 1,5, 1H)] y de N-benciloxicarbonil glicina tioamida Tf: 238-240 °C MS: 613,18

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,57 (d, J = 6,3, 2H); 5,11 (s, 2H); 7,20 - 7,41 (m, 5H); 7,52 - 7,68 (m, 3H); 7,75 - 7,82 (m, 2H); 7,87 (d, J = 8,7, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,28 (t, J = 6,0, 1H); 8,52 (s, 2H).

20 B) **6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se deja agitar durante una noche a temperatura ambiente una disolución de 20 compuesto A éster bencílico del ácido {4-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico (200 mg, 0,32 mmol) y de tioanisol (308 μ L, 2,60 mmol) en 2 mL de TFA. Se añade H₂O, se extrae con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con H₂O, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con 100% AcOEt, a 25 continuación con una mezcla AcOEt/MeOH 5%, a continuación AcOEt/MeOH 5%/TEA 1%. Se recoge el residuo con una mezcla AcOEt/Et₂D 1/1, se filtra y se lava con un mínimo de Et₂O.

30 Se obtienen 82 mg de polvo amarillo ocre.

Tf: 195 °C - 201 °C

MS: 480,8

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 7,57 (d, J = 8,1, 2H); 7,66 (d, J = 8,7, 1H); 7,74 (d, J = 8,1, 2H); 7,80 - 7,98 (m, 3H); 8,04 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,54 (s, 1H).

EJEMPLO 79: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etyl-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.13B, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Tf: 232 °C - 235 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,25 (t, $J = 6,9$, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,02 - 4,30 (m, 6H); 5,72 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,25 - 7,35 (d, $J = 8,1$, 1H); 7,36 - 7,50 (m, 2H); 7,60 - 7,75 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,28 (s, 1H).

10 EJEMPLO 80: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona

Se disuelven 200 mg (0,5 mmol) de 6-acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona, preparación 1.10E en 5 mL de THF anhidro. Se añade una punta de espátula de dibenzo-18-corona-6 y algunas gotas de EtOH anhidro. Se añade una disolución de 13Se seca mg (1 mmol) de acetato de etiletoxi y 42 mg (1,05 mmol) de NaH 60% en 5 mL de THF anhidro. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añade AcOEt al medio de reacción. Se lava fase orgánica con una disolución de HCl 1N. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad.

Se obtienen 280 mg de polvo naranja.

Rendimiento : cuantitativo

MS: 485,13

25 B) 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona y de hidrato de hidrazina

30 Tf: 246 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1:14 (t, $J=1,9$, 3H); 3,49 (q, $J=6,9$, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,45 (d, $J=21$, 2H); 6,66 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,23 (m, 2H); 13,0 (m, 1H).

EJEMPLO 81: 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 4-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico

5 Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del Ej. 60B, 6-acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y oxalato de dietilo

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,31 (t, $J=7,1$, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,35 (q, $J=7:1$, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,60 (d, $J=8,6$, 2H); 7,80 (d, $J=8,7$, 3H); 8,00 (dd, $J=1,7$, $J=8,8$, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

B) Compuesto B: éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxílico

15 Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, éster etílico del ácido 4-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2,4-dioxo-butírico e hidrazina monohidrato.

20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,30 (t, $J=7,20$, 3H); 3,98 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 4,30 (q, $J=7,20$, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,66 (m, 6H); 8,44 (s, 2H); 13,86 (s, 1H).

C) Compuesto C: éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

25 Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto B, éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1H-pirazol-3-carboxílico y iodometano

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,32 (t, $J=6,90$, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,12 (s, 6H); 4,32 (q, $J=6,90$, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,76 (d, $J=8,4$, 3H); 8,46 (s, 1H); 8,57 (s, 1H).

D) 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

35 Se disuelven 100 mg (0,2 mmol) del compuesto C: éster etílico del ácido 5-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-C-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico en 5 mL de CH₂Cl₂ anhídrico. Se calienta a reflujo, a continuación se añaden 0,2 mL de LiBH₄ 1M en THF. Se calienta a reflujo durante 20 horas añadiendo 3 veces 0,2 mL de LiBH₄. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añade 1 mL de NaOH 2N. Se evapora a sequedad el medio de reacción. Se añade agua, se acidifica con HCl 1N y se extrae con AcOEt. Se evapora a sequedad la fase orgánica. Se tritura en agua, se filtra, se lava con agua.

Se recoge en metanol y se evapora a sequedad.

Se obtienen 65 mg de polvo blanco.

5 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,84 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,55 (d, J=5,1, 2H); 5,33 (t, J=5,4, 1H); 6,64 (s, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,71 (dd, J=1,5, J=9,2, 1H); 7,81 (d, J=8,4, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,58 (s, 1H).

EJEMPLO 82: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: Éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

10 Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2H-pirazol-3-carboxílico del ejemplo 43 anterior y iodometano.

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

15 Se procede como en el ejemplo 81D anterior con el compuesto A éster etílico del ácido 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,82 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 5,34 (bs, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,71 (m, 2H); 8,28 (m, 2H).

20 **EJEMPLO 83: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 53 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 224 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,46-7,49 (m, 2H); 7,62-7,74 (m, 4H); 8,12 (d, J=0,9, 1H); 8,35 (s, 1H).

T_f = 208-212 °C

30 **EJEMPLO 84: Hidrocloruro de 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

A) Compuesto A: 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxybutano-1,3-diona

35 Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 60B anterior, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-1-2-ona y acetato de etiletooxi

MS: 495,10

B) Hidrocloruro de 3-(4-bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T_f: >340 °C (desc.)

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=6,9, 3H); 3,50, (q, J=6,9, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,49 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,76 (m, 3H); 8,40 (s, 1H); 10 8,50 (s, 1H).

EJEMPLO 85: N-[2-[3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-ilmetil]-2,2-dimetil-propionamida

Se disuelven 70 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ej. 75 anterior 6-(4-aminometil-tiazol-2-il)-3-4-bromofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 15 4 mL de piridina anhidra. Se añaden 90 µL (0,73 mmol) de cloruro de pivaloílo. Se agita a temperatura ambiente bajo argón durante una noche. Se evapora a sequedad el medio de reacción, se tritura en una disolución de NH₄Cl saturada, se filtra y se lava a agua. Se tritura con una mezcla AcOEt/MeOH y se filtra.

Se obtienen 30 mg de polvo amarillo claro.

20 T_f :250-255 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (s, 9H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,42 (d, J=6,0, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,60 (d, J=8,4,2H); 7,72 (d, J=8,1, 1H); 7,86 (m, 3H); 8,16 (m,1H); 8,57 (s, 1H); 8,71 (s, 1H).

EJEMPLO 86: 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi-metil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2p-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 60B anterior, 6-Acetil-3-(4-bromo-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el 30 éster etílico del ácido (tetrahidropiran-2-iloxi)-acético

MS: 55,1,16

B) 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 1-[3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidropiran-

2-iloxy)-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T_f :240-245 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,49 (m, 6H); 3,48 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,46 (m, 1H); 4,67 (m, 2H); 6,68 (d, J=6,50, 1H); 7,69 (m, 6H); 8,40 (m, 2H); 12,90 (m, 1H).

EJEMPLO 87: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 110 mg (0,2 mol) de compuesto del ejemplo 86 anterior, 3-(4-Bromo-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-oximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 6 mL de MeOH. Se añade una punta de espátula de ácido p-tolueno sulfónico y se calienta a reflujo durante una noche. Se evapora a sequedad el medio de reacción. Se añade una disolución de NaHCO₃ saturada y se extrae con AcOEt. Se evapora a sequedad la fase orgánica. Se tritura en agua el producto obtenido, se filtra, se lava con agua. Se recoge en metanol y se evapora a sequedad.

Se obtienen 80 mg de polvo beige.

T_f :287-290 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,47/4,53 (s/S, 2H); 5,0/5,29 (bs/BS, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,67 (m, 6H); 8,46 (m, 2m); 12,67/12,91 (S/s, 1H).

EJEMPLO 88: 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-oximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3 b]indol-2-ona

A) Compuesto A:1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-oxi)-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetyl-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster etílico del ácido (tetrahidropiran-2-oxi)-acético

MS: 541,19

B) 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-oximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el Compuesto A, 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-(tetrahidro-piran-2-oxi)-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

T_f :185-190 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,39 (m, 6H); 3,32 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,47 (bs, 1H); 4,63 (m, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,26 (m, 2H); 12,90 (m, 1H).

EJEMPLO 89: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 87 anterior con el compuesto del ejemplo 88B, 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Tf :283-289 °C

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,50 (m, 2H); 4,99/5,28 (s/S, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,28 (m, 2H); 12,65/12,90 (S/s, 1H).

10 **EJEMPLO 90: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-pirido[2,3-b]indol-9-carbonitrilo**

Se disuelven 460 mg (1,09 mmol) del compuesto del ej. 37 anterior, 3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-2H-pirido [2,3-b]indol-2-ona en 50 mL de CH₂Cl₂, se añaden 576 mg (5,43 mmol) de BrCN, 4,4 mg (0,36 mmol) de DMAP, a continuación 308 μL (2,17 mmol) de trietilamina. Se agita a temperatura ambiente durante 18h. Se añade H₂O, se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se purifica en columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 50%.

Se obtienen 128 mg de polvo blanco.

20 Tf: 263 °C- 266 °C

MS: 448,1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,89 (s, 3H); 3,99 / 4,00 (s, M/m, 3H); 6,46 /6,72 (s, m/M, 1H); 7,40 - 7,56 (m, 2H); 7,57 - 7,70 (m, 1H); 7,70 - 7,87 (m, 2H); 7,88 - 8,98 (d, J = 8,07,1 1H); 8,19 / 8,42 (s, m/M, 2H).

25 **EJEMPLO 91: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-etil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto del ejemplo 80A, 1-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxybutano-1,3-diona y oxalato de etilhidrazina.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,14 (t, J=6,99, 3H); 1,28 (t, J=7,2, 3H); 3,50 (q, J=6,99, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,11 (q, J=7,2, 2H); 4,2 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,30 (s, 1H); 7,35 (dd, J=1,5, J=7,5,1H); 7,45 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

T_f=163 °C-167 °C

EJEMPLO 92: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona

5 Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto del ejemplo 72B anterior, 6-Acetyl-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y acetato de etiletoxi

B) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(5-etoximetil-2-ethyl-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

10 Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto A, 1-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-etoxi-butano-1,3-diona y oxalato de etilhidrazina.

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,15 (t, $J=7,02$, 3H); 1,29 (t, $J=7,2$, 3H); 3,50 (q, $J=6,99$, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,13 (m, 5H); 4,41 (s, 2H); 6,32 (s, 1H); 7,23 (t, $J=8,9$, 2H); 7,33 (dd, $J=1,5$, $J=8,4$, 1H); 7,70 (d, $J=8,7$, 1H); 7,80 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,52 (s, 1H).

T_f=77 °C-83 °C

EJEMPLO 93: 3-(4-Bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 84, 13-(4-Bromo-fenil)-6-(5-etoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodometano.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, $J=6,99$, 3H); 3,53 (q, $J=6,99$, 2H); 3,84/3,86 (S/s, 3H); 4,02/4,04 (S/s, 3H); 4,14/4,17 (S/s, 3H); 4,39/4,54 (s/S, 2H); 6,38/6,72 (s/S, 1H); 7,59 (m, 3H); 7,74 (m, 3H); 8,18/8,36 (s/S, 1H); 8,57 (s, 1H).

T_f= 220 °C-225 °C

EJEMPLO 94: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-dimetilaminometil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-dimetilamino-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetyl-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster metílico de dimetilglicina.

MS:484,17,

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-dimetilaminometil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A 1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-dimetilamino-5 butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,18 (s, 6H); 3,47 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,29 (m, 2H); 12,66/12,90 (S/s, 1H).

T_f= 238 °C-243 °C

EJEMPLO 95 : 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster etílico del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico

Se agita a temperatura ambiente durante 2h30 una disolución que contiene 200 mg (0,48 mmol) del compuesto ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico de la prep. 1.6 anterior y 91 µL (0,72 mmol) de bromopiruvato de etilo en 3 mL de DMF. Se añaden 5 mL de H₂O, se filtra el precipitado formado, se lava con H₂O, a continuación con un mínimo de Et₂O (polvo higroscópico que se vuelve pastoso). Se recoge el residuo pastoso en CH₂Cl₂ y MeOH y se concentra a sequedad. Se utiliza tal cual para la etapa B.

MS: 529,98

B) Compuesto B: éster etílico del ácido 2-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

Se añaden 3 mL de H₂SO₄ al compuesto A, éster etílico del ácido 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoilsulfanil]-2-oxo-propiónico obtenido anteriormente y se agita a temperatura ambiente durante 16h. Se añaden 15 mL de H₂O y 5 mL de NaOH 1M. Se extrae con EtOAC y se concentra sin secar sobre MgSO₄,

Se obtienen 218 mg de polvo amarillo.

MS: 512,03

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz) 1,31 (t, J = 7,11, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,32 (q, J = 7,05, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,67 (d, J = 1,8, 1H); 7,73 (d, J = 8,67, 1H); 7,90 (dd, J = 8,61, J = 1,74, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,51 (d, J = 1,53, 1H).

C) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se calienta a reflujo una disolución que contiene 218 mg (0,43 mmol) de

compuesto B, éster etílico del ácido 2-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido [2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico en 8 mL de CH₂Cl₂, se añaden 430 µL (0,85 mmol) de LiBH₄ 2M en THF. Se calienta a reflujo durante 16h. Se deja enfriar, se añaden 10 mL de NaOH 1M y se concentra el medio de reacción a 5 sequedad. Se recoge el residuo en H₂O, se filtra, se lava con H₂O, a continuación con MeOH.

Se obtienen 177 mg de polvo blanco.

T_f :240-243 °C

MS: 470,3

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,59 (s, 2H); 5,36 (bs, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,39 - 7,47 (m, 2H); 7,65 (d, J = 1,8, 1H); 7,68 (d, J = 8,88, 1H); 7,85 (dd, J = 8,61, J = 1,59, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,44 (d, J = 1,41, 1H).

EJEMPLO 96 : éster 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

15 **Describo en el ejemplo 3A**

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,22 (s, 9H); 3,70 (s, 3H); 5,45 (s, 2H); 7,46 (s, 2H); 7,52 (d, J = 8,43, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,85 (dd, J = 8,46, J = 1,53, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 12,24 (s, 1H).

EJEMPLO 97: Éster 4-[9-ciano-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como en el ejemplo 90 anterior con el compuesto del ejemplo 96, éster 4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo- 2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

T_f: 141-143 °C

25 MS: 565,1

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,19 (s, 9H); 3,97 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,35 - 7,55 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,00 (m, 1H); 8,12 (d, J = 4,50, 1H); 8,39 (d, J = 4,50, 1H); 8,57 (s, 1H).

EJEMPLO 98: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y iodometano.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,42 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,7,5 (s, 2H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,63-7,66 (m, 2H); 7,88 (dd, J=4,4, J=8,5, 1H); 7,97 (s, 1H);

8,25 (s, 1H); 8,45 (s, 1H).

T_f = 180-183 °C

EJEMPLO 99: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se disuelven 0,14 g (0,32 mmol) de compuesto del ej. 53, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 5 mL de piridina. Se añaden 0,2 mL (1,6 mmol) de cloruro de pivaloílo. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte el medio de reacción sobre agua, se extrae con AcOEt. Se lava con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre Na₂SO₄, a 10 continuación se adsorbe sobre sílice. Se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/Ciclohexano 75/25, a continuación AcOEt puro.

Se obtienen 100 mg de polvo blanco.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,50 (s, 9H); 2,28 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 7,42-7,50 (m, 2H); 7,67-7,75 (m, 3H); 8,22 (s, 2H); 8,39 (s, 1H). T_f=

15 239-240 °C

EJEMPLO 100: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3,(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo

20 Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con hidrocloruro de 1-Metil-2-(metilamino)-1H-indol-5-carbonitrilo prep1.5C anterior y éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-acrílico, Prep.2.12 WO5108398

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,96 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 7,20 (t, J = 8,94, 2H); 7,60 (dd, J = 8,52, J = 1,53,1H); 7,75 (m, 3H); 8,39 (d, J = 1,26, 1H); 8,44 (s, 1H). B)

25 Compuesto B: amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico

Se procede como se indica en la preparación 1.6 anterior con el compuesto A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo y O,O'-dietyl ditiofosfato

30 MS: 366,16

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,22 (t, J = 8,85, 2H); 7,61 (d, J = 8,76, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,91 (dd, J = 8,79, J = 1,32, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 9,72 (s, 1H).

C) Compuesto C: éster etílico del ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoil sulfanil]-2-oxo-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 95 anterior con el compuesto B, amida del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico y bromopiruvato de etilo

5 MS: 480,4

D) Compuesto D: éster etílico del ácido 2-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

Se procede como se indica en el ej. 95 anterior con el compuesto C, éster etílico del ácido 3-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carboximidoil sulfanil]-2-oxo-propiónico obtenido anteriormente MS: 462,4

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,34 (t, $J = 7,11$, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,35 (q, $J = 7,05$, 2H); 7,23 (t, $J = 8,76$, 2H); 7,74 (d, $J = 8,67$, 1H); 7,82 - 7,93 (m, 3H); 8,52 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).

15 **E) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en el ejemplo 95 anterior con el compuesto D, éster etílico del ácido 2-[3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-4-carboxílico

20 Tf:154-155°C

MS: 420,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,64 (d, $J = 5,4$, 2H); 5,36 (t, $J = 5,64$, 1H); 7,22 (t, $J = 8,91$, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,69 (d, $J = 8,64$, 1H); 7,80 - 7,90 (m, 3H); 8,54 (d, $J = 1,32$, 1H); 8,62 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 101: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se disuelven 120 mg (0,286 mmol) del compuesto del ej. 100 anterior, 3-(4-fluoro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona, en 3 mL de DMF. Se añaden 17mg (0,429 mmol) de NaH 60% así como una punta de 30 espátula de dibenzo-18-corona-6. Después de 5 minutos de agitación se añaden 27 μ L (0,429 mmol) de iodometano. Se deja agitar 4h a temperatura ambiente. Se añade una disolución saturada de NaHCO3, se extrae con AcOEt, a continuación con CH2Cl2 y se concentra a sequedad sin secar. Se recoge el residuo en MeOH, se filtra el precipitado blanco, se lava con MeOH, a continuación con un mínimo de Et2O

35 Se obtienen 94 mg de polvo blanco.

T_f:222-223 °C

MS: 434,11

5 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,37 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 7,22 (t, J = 8,61, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,61, 1H); 7,82 - 7,90 (m, 3H); 8,55 (s, 1H); 8,63 (s, 1H).

EJEMPLO 102: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

10 Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 95 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodometano.

T_f:318-322 °C

MS: 484,07

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,35 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,52 (s, 1H); 6,67 (d, J = 1,8, 1H); 7,71 (d, J = 8,64, 1H); 7,86 (dd, J = 8,61, J = 1,74, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,47 (d, J = 1,56, 1H).

EJEMPLO 103: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-etoximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 95 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodoetano.

T_f:248-250 °C

MS: 498,2

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (t, J = 6,96, 3H); 3,56 (q, J = 6,96, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 7,40 - 7,56 (m, 3H); 7,72 (d, J = 10,5, 2H); 7,88 (d, J = 7,71, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,49 (s, 1H).

EJEMPLO 104: 3-(4-cloro fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con hidrocloruro de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 3-Dimetilamino-2-(4-cloro-fenil)-acrílico de la prep.2.8 WO2005/108398

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 7,15 - 7,30 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,57 (d, J = 7,86, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,90 (dd, J = 7,74, J = 1,05, 1H);

8,42 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el Compuesto 5 A, 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

C) Compuesto C: (4-cloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto B 10 6-Acetil-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

D) 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto 3-(4-clorofenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona 15 e hidrazina monohidrato.

Tf: 340-341 °C

MS: 389,17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,45 (d, 20 J = 8,52, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,85 (d, J = 8,31, 2H); 8,38 (s, 1H); 8,51 (m, 1H), 12,80/13,20 (bs, M/m, 1H).

EJEMPLO 105: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-piperidin-1-il-butano-1,3-diona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10E, 6-Acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el éster metílico del ácido piperidin-1-il-acético.

MS: 524,19

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 80 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-4-piperidin-1-il-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,50 (m, 6H); 2,37 (bs, 4H); 3,50 (bs, 2H); 4,02

(s, 3H); 4,17 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 8,30 (m, 2H); 12,62/12,89 (S/s, 1H).

T_f= 228 °C-235 °C

EJEMPLO 106: Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 5 Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 105, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(5-piperidin-1-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
- 10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,78 (m, 6H); 2,90 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,26 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 10,42 (s, 1H).

T_f= 203 °C-208 °C

EJEMPLO 107: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 15 Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 13-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodoetano
- 20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=6,99, 3H); 3,50 (q, J=6,99, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,53 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,60 (d, J=8,64, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,28 (s, 2H).

T_f= 137 °C-142 °C

EJEMPLO 108: Hidrocloruro du 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-etil-5-(2-pirrolidin-1-il- etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 61 25 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-etil-5-hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloroetilpirrolidina.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,27 (t, J=4,17, 3H); 1,87 (m, 4H); 3,02 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 4,04 (s, 3H); 4,13 (q, J=7,23, 2H); 4,21 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 7,35 (dd, J=1,5, J=8,5, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,32 (s, 1H).

T_f= 125 °C-130 °C

EJEMPLO 109: 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: Amida del ácido 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico

5 Se procede como en la prep.1.6 anterior con 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbonitrilo (RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,63 (m, 3H); 8,27 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 12,69 (s, 1H)) y O,O'-dietilditiofosfato

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 7,46 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,87 (d, J=8,52, 1H); 8,19 (s,1H); 8,46 (s,1H); 9,38/9,69 (2s, 2H); 12,39 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

15 Se procede como en el ej. 75 con el compuesto A: amida del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-carbotioico y 1,3-dicloroacetona. RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,71 (s, 3H; 4,87 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,4, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,85 (dd, J=1,8, J=8,4, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 12,39 (s, 1H).

C) Compuesto C: 6-(4-Azidometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como en el ejemplo 75 con el Compuesto B: 6-(4-clorometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona MS: 481,2.

D) 6-(4-Aminometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

25 Se procede como en el ej. 75 con el compuesto C 6-(4-azidometil-tiazol-2-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,70 (s, 3H); 3,89 (s, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,68 (s,1H); 7,82 (d, J=8,4, 1H); 8,34 (s,1H); 8,45 (s, 1H).

Tf= 205 °C-210 °C

EJEMPLO 110: 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 1 (amino-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

35 Se procede como en la preparación 1.9C anterior a partir del compuesto del ejemplo 72B, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y del reactivo de Bredereck.

B) Compuesto B: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto A, 1-(aminoacriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

C) 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 303 mg (0,81 mmol) del compuesto B 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona en 8 mL de DMF. Se añaden 50 mg (1,22 mmol) de NaH 60% así como una punta de espátula de dibenzo-18-corona-6, Después de 5 minutos de agitación, se añaden 73 μ L (0,89 mmol) de éter metílico de bromometilo. Se deja agitar 4h a temperatura ambiente. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃, se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad adsorbiendo sobre sílice. Se enriquece la mezcla en isómero □ por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 70/30 (relación obtenida: 62/38 □□, a continuación con una segunda purificación por cromatografía sobre columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 60/40

Se obtienen 215 mg de cristales amarillos (67/33 beta/alfa)

MS: 417,2

20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,29/3,30 (s, m/M, 3H); 4,01/4,02 (s, M/m, 3H); 4,14/4,17 (s, M/m, 3H); 5,42/5,43 (s, M/m, 2H); 6,54/6,83 (d, m/M, J = 1,71/ J = 2,34, 1H); 7,22 (m, 2H); 7,50 (m, 1/3H); 7,61 (m, 1H); 7,72 (d, J = 8,55, 1/3H); 7,76 - 7,90 (m, 8/3H); 7,96 (d, M, J = 2,31, 2/3H); 8,14/8,40 (m, m/M, 1H); 8,42/8,50 (s, m/M, 1H)

Una segunda cromatografía permite obtener un derivado beta puro.

25 **EJEMPLO 111: 3-(4-cloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 110 anterior a partir del compuesto del ejemplo 105, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de éter metílico de bromometilo.

30 Tf:245-247°C

MS: 433,25

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,30 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 5,42 (s, 2H); 6,83 (d, J = 1,83, 1H); 7,44 (d, J = 8,4, 2H); 7,62 (d, J = 8,52, 1H); 7,78 (d, J = 8,79, 1H); 7,87 (d, J = 8,43, 2H); 7,96 (d, J = 1,89, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,56 (s, 1H).

EJEMPLO 112: 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: **3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

5 Se procede como se indica en la preparación 1.1E anterior con el compuesto del ejemplo 63A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de propionilo.

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,13 (t, $J=7,2$, 3H); 3,10 (q, $J=7,2$, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,23 (t, $J=8,9,2H$); 7,66 (d, $J=8,7$, 1H); 7,80-7,90 (m, 3H); 8,56 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: **6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

15 Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,05 (s, 3H); 2,98 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,91 (s, 1H); 7,17-1,28 (m, 3H); 7,55 (d, $J=8,4$, 1H); 7,78-7,83 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

C) 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 40 anterior a partir del compuesto B, 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrato de hidrazina.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,24 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,21 (t, $J=8,9$, 2H); 7,48-7,55 (m, 2H); 7,65 (d, $J=8,6$, 1H); 7,78-7,83 (m, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

T_f = 311-312 °C

EJEMPLO 113: 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como en el ejemplo 36 anterior a partir del compuesto del ejemplo 112, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de éter metílico de bromometilo.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,00 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,49 (d, $J=5,6$, 2H); 5,35 (t, $J=5,6$, 1H); 7,41-7,49 (m, 3H); 7,56 (d, $J=8,6$, 1H); 7,68-7,71 (m, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,23 (s, 1H).

T_f= 166-168 °C.

EJEMPLO 114: Éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-il-metílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

5 A) Compuesto B: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido [2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del ejemplo 104A, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de bromoacetilo.

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,74(d, J=8,7, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,94 (dd, J=1,7, J=8,7, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,75 (s,1H).

B) Éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

15 Se procede como para el ejemplo 8 anterior a partir del compuesto A, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona y pivalato de 2-amino-2-tioxoetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,23 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,47 (s, 2H); 7,45 (d, J=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,87 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,54 (m, 2H).

T_f= 225 °C-228 °C

20 **EJEMPLO 115:** 3-(4-cloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para el ejemplo 9 anterior a partir del compuesto del ejemplo 114, éster 4-[3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,82 (d, J=4,53, 2H); 6,10 (bs, 1H); 7,44(d, 1=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,88 (m, 3H); 7,94 (s, 1H); 8,53

T_f= 256 °C-260 °C

EJEMPLO 116: 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como para el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto del ejemplo 114A, 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona y de tiourea.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 6,93 (s, 1H); 6,99 (bs, 2H); 7,45 (d, J=8,4, 2H); 7,57 (d, J=8,7, 1H); 7,76 (d, J=8,4, 1H); 7,85 (d, J=8,7, 2H);

35 8,36 (s, 1H); 8,44 (s, 1H);

T_f= 320 °C-323 °C (desc.)

EJEMPLO 117: 6-(5-Ethoximetil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

- 5 **A) Compuesto A: 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona**

Se procede como para el ejemplo 59 anterior a partir del compuesto del ejemplo 72A, 6-Acetil-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido [2,3-b]indol-2-ona y de etil etoxi acetato.

MS: 435,24

- 10 **B) 6-(5-Etoximetil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 43 anterior con el compuesto A, 3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-butano-1,3-diona e hidrazina monohidrato.

- 15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,15 (t, J=7,0, 3H); 3,51 (q, J=7,0, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,45 (d, J=19,4, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,23 (t, J=8,85, 2H); 7,67 (m, 4H); 8,37 (m, 2H); 12,82/13,03 (2s, 1H).

EJEMPLO 118: 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

- 20 **A) Compuesto A: 6-(2-Bromo-acetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en la preparación 1.1 anterior a partir del compuesto del ejemplo 72A, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de cloruro de bromoacetilo.

- 25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,04 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,25 (t, J=8,7, 2H); 7,75(d, J=8,7, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,94 (dd, J=1,8, J=8,7, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

B) 6-(2-Amino-tiazol-4-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

- 30 Se procede como para el ej. 21 anterior a partir del compuesto A, 6-(2-bromoacetil)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de tiourea.

- 35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 6,92 (s, 1H); 6,99 (bs, 2H); 7,22 (t, J=9,0, 2H); 7,55 (d, J=8,4, 1H); 7,75 (d, J=8,4, 1H); 7,83 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,38 (s, 1H);

T_f= 265 °C-268 °C (desc.)

EJEMPLO 119: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10F,
 5 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de metilhidrazina.

T_f :134-136 °C

MS: 437,2

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,87 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 6,39 (d, 10 J = 1,77, 1H); 7,48 - 7,52 (m, 4H); 7,68 - 7,80 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

EJEMPLO 120: 6-(5-Etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 117,
 15 6-(5-Etoximetil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y yoduro de metilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,16 (t, J=7,0, 3H); 3,52 (q, J=7,0, 2H); 3,84 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,23 (t, J=9,0, 2H); 7,56 (d, J=8,7, 1H); 7,72 (d, J=8,7, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).

T_f= 148 °C-15 °C

EJEMPLO 121: 3-(4-cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ej. 115, 3-(4-cloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y iodoetano.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,21 (t, J=6,9, 3H); 3,67 (q, J=6,9, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,45 (d, J=8,7, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,88 (m, 3H); 8,0 (s, 1H); 8,54 (s, 2H).

T_f= 202 °C-206 °

EJEMPLO 122: Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 6-(5-clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 690 mg (1,48 mmol) del compuesto del Ej. 82, 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añaden 0,62 mL (4,44 mmol) de Et 3N y 0,32

mL de cloruro de metanosulfonilo. Se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se adsorbe el medio de reacción sobre gel de sílice y se purifica sobre columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/ciclohexano 75/25, a continuación con AcOEt.

Se obtienen 400 mg de polvo blanco.

5 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,89 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,77 (s, 3H); 4,97 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 8,29 (s, 2H).

B) Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1-metil-5-morfolin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

10 Se disuelven 100 mg (0,2 mmol) del compuesto A, 6-(5-clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 5 mL de DMF anhídrico. Se añaden 55 mg (0,4 mmol) de K₂CO₃ y 22 μL (0,25 mmol) de morfolina. Se calienta 80 °C durante una noche. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se vierte sobre agua. Se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada en NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se purifica sobre columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/MeOH 95/05. Se disuelven en AcOEt el producto obtenido y se añaden 0,5 mL de una disolución saturada de HCl en Et₂O/éter de petróleo. Se filtra el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge en MeOH y se evapora a sequedad.

15 Se obtienen 40 mg de polvo blanco.

20 RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,28 (t, J=4,5, 4H); 3,35 (s, 2H); 3,55 (t, J=4,5, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,09 (dd, J=1,6, J=8,5, 1H).

T_f: 225 °C-230 °C (desc.)

EJEMPLO 123: Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-metil-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

25 Se disuelven 100 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ej. 122A: 6-(5-clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona en 6 mL de THF anhídrico y 1 mL de NMP. Se añaden 55 mg (0,4 mmol) de K₂CO₃ y 28 μL (0,25 mmol) de N-metilpiperazina. Se calienta a reflamo durante una noche. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se vierte sobre agua. Se extrae con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad. Se disuelve el producto obtenido en 5 mL de AcOEt y se añaden 0,5 mL de una disolución saturada de HCl en Et₂O/éter de petróleo. Se filtra el precipitado formado y se lava con éter. Se recoge en MeOH y se evapora a sequedad.

30 Se obtienen 65 mg de polvo beige.

RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,55 (s, 3H); 2,83 (bs, 4H); 3 (bs, 4H); 3,39 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 8 (s, 1H); 8,08 (dd, $J=1,5, J=8,5, 1H$).

Tf: 235 °C-241 °C (desc.)

5 **EJEMPLO 124: Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-metil-5-[(2-morfolin-4-il-ethylamino)-metil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto del Ej. 122A: 6-(5-clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y aminoetilmorfolina.

10 RMN 1H Piridina-d6 (300 MHz): 2,38 (bs, 4H); 2,85 (t, $J=5,9, 2H$); 3,28 (t, $J=5,9, 2H$); 3,46 (t, $J=4,5, 4H$); 3,71 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 4,50 (s, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,50 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,50 (s, 1H). Tf: 233 °C-237 °C (desc.)

15 **EJEMPLO 125: 6-[1-(2-Ciclopropilmetoxi-ethyl)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 51, 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-ethyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y (bromometil)ciclopropano.

Tf :164-165 °C

20 MS: 521,11

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 0,15 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,97 (m, 1H); 3,24 (d, $J = 6,78, 2H$); 3,79 (t, $J = 5,43, 2H$); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,29 (t, $J = 5,4, 2H$); 6,69 (d, $J = 2,25, 1H$); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,61 (d, $J = 8,61, 1H$); 7,68 (d, $J = 1,62, 1H$); 7,73 (m, 2H); 8,28 (m, 2H).

25 **EJEMPLO 126: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-{1-[2-(2-etoxy-etoxy)-ethyl]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del Ej. 51, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-ethyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y éter 2-bromoetiletílico.

30 Tf:165-170 °C

MS: 539,04

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,06 (t, $J = 6,99, 3H$); 3,34 - 3,42 (m, 2H); 3,43 - 3,50 (m, 2H); 3,50 - 3,55 (m, 2H); 3,81 (t, $J = 5,31, 2H$); 4,00 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,29 (t, $J = 5,25, 2H$); 6,69 (m, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,60 (d, $J = 8,61, 1H$); 7,68 (d, $J = 1,5, 1H$); 7,70 - 7,80 (m, 2H); 8,27 (m, 2H).

35

EJEMPLO 127: 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-[5-(2-etoxi-etoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-5 pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter etílico de 2-cloroetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,10 (t, $J=6,99$, 3H); 3,45 (q, $J=6,99$, 2H); 3,53 (m, 4H); 4,83 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,61 (d, $J=8,7$, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,28 (s, 2H).

T_f: 82 °C-86 °C

10 **EJEMPLO 128: Hidrocloruro de 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{2-[(2-morfolin-4-il)-etilamino]-metil]-tiazol-4-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

A) **Compuesto A: 6-(2-clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como para el ej. 122A con el compuesto del Ej. 9, 3-(2,4-diclorofenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona
15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,18 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,66-7,69 (m, 2H); 7,90 (dd, $J=1,7$, $J=8,6$, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,47 (d, $J=1,5$, 1H).

20 **B) Hidrocloruro de 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{2-[(2-morfolin-4-il)-etilamino]-metil]-tiazol-4-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto A: 6-(2-clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y aminoetilmorfolina.

T_f = 205-210 °C (desc.)

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,53-3,64 (m, 8H); 3,75-3,92 (m, 4H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,68-7,71 (m, 2H); 7,98 (d, $J=8,9$, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 10,05 (m, 1H).

EJEMPLO 129: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ej. 39 3-(2,4-diclorofenil) 6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxi etoximetilo.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,18 (s, 3H); 3,37-3,40 (m, 2H); 3,57-3,61 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,14 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 7,59 (d, $J=8,6$, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,75 (d, $J=8,5$, 1H); 7,90 (d, $J=2,2$, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,30 (s,

1H).

T_f = 162-163 °C

EJEMPLO 130: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2-morfolin-4-ilmetil-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se procede como en el ejemplo 122 anterior con el compuesto del ejemplo 128A, clorometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y morfolina.

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,54 (m, 4H); 3,60-3,63 (m, 4H); 3,88 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,42-7,49 (m, 2H); 7,63-7,68 (m, 2H); 7,87 (d, J=8,6, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

T_f = 213-214 °C

EJEMPLO 131: 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

15 A) Compuesto A: 3-(4-cloro-fenil)-1,9-bimetil-6-propionil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el compuesto del ejemplo 104A, 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de propionilo.

20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,13 (t, J=7,2, 3H); 3,10 (q, J=7,2, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,41 (d, J=8,5, 2H); 7,65 (d, J=8,7, 1H); 7,83-7,90 (m, 3H); 8,60 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

B) Compuesto B: 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

25 Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto A, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-propionil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,03 (s, 3H); 2,97 (s, 6H); 3,99 (s, 3H); 4,12 (s, 3H); 6,99 (s, 1H); 7,25 (dd, J=1,5, J=8,4, 1H); 7,40 (d, J=8,6, 2H); 7,54 (d, J=8,5, 1H); 7,80 (d, J=8,6, 2H); 7,95 (d, J=1,2, 1H); 8,54 (s, 1H).

30 C) 3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto B, 6-(3-Dimetilamino-2-metil-acriloil)-3-(4-cloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrato de hidrazina.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,25 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,21-

7,56 (m, 4H); 7,65 (d, $J=8,6$, 1H); 7,83 (d, $1=8,6$, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,53 (s, 1H). Tf = 271-273 °C

EJEMPLO 132: 3-(4-cloro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 131, 3-(4-Cloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter metílico de bromometilo.

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,27 (s, 3H); 3,29 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,35 (s, 2H); 7,43 (d, $J=8,6$, 2H); 7,58-7,66 (m, 2H); 7,76 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,6$, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,58 (s, 1H).

Tf = 205 - 207 °C

EJEMPLO 133: 6-(1-Etil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

15 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del ejemplo 72, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodoetano.

20 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,40 (t $J=7,2,3$ H); 3,99 (s, 3H); 4,11-4,18 (m, 5H); 6,67 (d, $J=2,1$, 1H); 7,16-7,22 (m, 2H); 7,55 (d, $J=8,6$, 1H); 7,70-7,84 (m, 4H); 8,33 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

25 Tf = 178-182 °C

EJEMPLO 134: Éster 2-metoxi-etílico del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y metoxietilcloroformato.

Tf:151-153 °C

MS: 524,95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,31 (s, 3H); 3,70 (t, $J = 4,5$, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,55 (t, $J = 4,2$, 2H); 7,11 (d, $J = 2,79$, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,87 (d, $J = 8,7$, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,40 (d, $J = 2,76$, 1H); 8,46 (s, 1H).

EJEMPLO 135: Isopropilamida del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico

Se disuelven 100 mg (0,24 mmol) de compuesto del Ej. 39, 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 4 mL de cloroformo. Se añaden 232 μ L (2,36 mmol) de isocianato de isopropilo, a continuación

se calienta a reflujo durante 16 horas. se deja enfriar, a continuación se añade Et₂O, se filtra y se lava con un mínimo de Et₂O.

Se obtienen 96 mg de polvo blanco.

T_f:251-253 °C

5 MS: 508,044

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,25 (d, J = 6,51, 6H); 4,02 (s, 4H); 4,19 (s, 3H); 7,01 (d, J = 2,49, 1H); 7,40 - 7,55 (m, 2H); 7,60 - 7,75 (m, 2H); 7,96 (d, J = 7,83, 1H); 8,09 (d, J = 8,25, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,32 (d, J = 2,49, 1H); 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 136: Éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 3-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[23-b]indol-6-il]-pirazol-1-carboxílico

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloroformato de neopentilo.

T_f :170-172 °C

15 MS: 537,19

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,02 (s, 9H); 4,02 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 7,12 (d, J = 2,88, 1H); 7,40 - 7,51 (m, 2H); 7,65 - 7,75 (m, 2H); 7,89 (dd, J = 8,58, J = 1,59, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,42 (d, J = 2,85, 1H); 8,46 (d, J = 1,35, 1H).

EJEMPLO 137: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,52 (s, 9H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,42-7,45 (m, 2H); 7,67-7,71 (m, 2H); 7,87 (d, J=8,5, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,40-8,45 (m, 2H).

T_f = 245-246 °C

EJEMPLO 138: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metanosulfonil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metanosulfonilo.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,56 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,65-7,70 (m, 2H); 7,85 (d, J=8,5, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,30 (d, J=2,8, 1H); 8,45 (s, 1H).

T_f = 267-268 °C (desc.)

EJEMPLO 139: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 21 anterior a partir de compuesto de la prep.1.2, 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de tiooxamato de etilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,36 (t, J = 7,11, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,42 (q, J = 7,11, 2H); 7,48 (m, 2H); 7,65 - 7,75 (m, 2H); 7,94 (dd, J = 8,61, J = 1:65, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,52 (d, J = 1,44, 1H).

10 B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 131 mg (0,25 mmol) del compuesto A éster etílico del ácido 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carboxílico en 5 mL de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno. Se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentra a sequedad adsorbiendo sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con CH₂Cl₂ 100%, a continuación CH₂Cl₂/MeOH 3%. Se recoge el residuo en MeOH, se filtra, se lava con MeOH.

Se obtienen 54 mg de polvo beige claro.

Rendimiento: 42%

20 T_f :268-269 °C

MS: 497,95

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,58 (s, 6H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 5,99 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,88 (d, J = 8,61, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

25 EJEMPLO 140: 6-(2-Ciclohexil-2H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrocloruro de ciclohexilhidrazina.

30 T_f :238-240 °C

MS: 505,17

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (bs, 3H); 1,58 (bs, 1H); 1,73 (bs, 2H); 1,85 (bs, 4H); 4,03 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,20 (s, 3H); 6,28 (d, J = 1,56, 1H); 7,28 (d, J = 8,43, 1H); 7,40 - 7,55 (m, 3H); 7,68 (d, J = 1,83, 1H); 7,74 (d, J = 8,52, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

35

EJEMPLO 141: 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

5 Se procede como se indica en la preparación 1.2B anterior con hidrocloruro de Metil-(1-metil-1H-indol-2-il)-amina (preparada según los modos operativos descritos en WO 2004/041817) y del éster metílico del ácido 2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-acrílico.

10 **B) Compuesto B: 6-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en la preparación 1.9B anterior con el Compuesto A, 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,63 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 7,34 (dd, J=8,28, J = 2,19, 1H); 7,47 (dd, J = 10,05, J = 2,07, 1H); 7,55 (t, J = 8,20, 1H); 7,72 (d, J = 8,73, 1H); 7,90 (dd, J = 8,67, J = 1,68, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,63 (d, J = 1,5, 1H).

C) Compuesto C: 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en la preparación 1.9C anterior con el compuesto B, 6-Acetil-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

MS: 437,99

D) 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

25 Se procede como se indica en el ejemplo 36 anterior con el compuesto C, 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-(3-dimetilamino-acriloil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y de hidrazina monohidrato.

Tf:325-326 °C

MS: 406,78

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 6,72 (s, 1H); 7,34 (dd, J = 8,4, J = 1,8, 1H); 7,47 (dd, J = 9,9, J = 1,8, 1H); 7,55 (t, J = 8,4, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,77 (bs, 2H); 8,32 (s, 2H); 12,80 - 13,20 (bs, 1H).

EJEMPLO 142: 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

35 Se procede como en el ejemplo 110 anterior a partir del compuesto del ejemplo

141, 3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de iodoetano.

T_f :215-217 °C

MS: 435,20

5 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,42 (t, J = 7,23, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 4,18 (m, 2H); 6,69 (d, J = 2,19, 1H); 7,33 (dd, J = 8,28, J = 1,83, 1H); 7,46 (dd, J = 10,02, J = 1,92, 1H); 7,51 - 7,65 (m, 2H); 7,76 (m, 2H); 8,30 (s, 1H); 8,36 (s, 1H).

EJEMPLO 143: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

10 A) **Compuesto A:** 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y 2-hidroxietilhidrazina.

15 MS: 466,85

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 101 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y iodometano.

T_f :150-154 °C

MS: 481,00

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,11 (s, 3H); 3,68 (t, J = 5,52, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,27 (t, J = 5,61, 2H); 6,35 (d, J = 1,8, 1H); 7,38 - 7,50 (m, 3H); 7,52 (d, J = 1,77, 1H); 7,68 (d, J = 1,83, 1H); 7,74 (d, J = 8,52, 1H); 8,02 (d, J = 1,38, 1H); 8,26 (s, 1H).

EJEMPLO 144:

3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-etoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

30 Se procede como en el ejemplo 36 anterior con el compuesto del Ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y éter etílico de clorometilo.

35 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,09 (t, J=7,0, 3H); 3,52 (q, J=7,0, 2H); 4,02/4,03 (S/s, 3H); 4,17/4,20 (S/s, 3H); 5,45 (s, 2H); 6,51/6,80 (s/S, 1H); 7,45-7,78 (m, 5H); 7,94/8,10 (S/s, 1H), 8,22-8,34 (m, 2H).

T_f= 183 °C-189 °C

EJEMPLO 145: 6-(1-Acetyl-1H-pirazol-3-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 5 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de acetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,72 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 7,15 (d, J=2,85, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,91 (d, J=8,55, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,47 (m, 2H).

10 T_f= 256 °C-260 °C (desc.)

EJEMPLO 146: 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

A) Compuesto A: éster bencílico del ácido {4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico

15 Se procede como para el ejemplo 8 anterior a partir del compuesto de la prep. 1.2, 6-Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y de N-benciloxicarbonilglicina tioamida.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,55 (d, J= 6,15, 2H); 5,10 (s, 2H); 7,32-7,46 (m, 7H); 7,67 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 8,25 (s, 2H); 8,44 (s, 1H).

20 **B) 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se disuelven 780 mg (1,3 mmol) de compuesto A éster bencílico del ácido {4-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbámico en 12 mL de ácido trifluoroacético. Se añaden 8 mL (10,3 mmol) de 25 tioanisol y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. se vierte sobre una disolución saturada en K₂CO₃ y se extrae con AcOEt. Se adsorbe sobre sílice la fase orgánica y se purifica sobre columna de sílice eluida con AcOEt, a continuación con AcOEt/MeOH/NH₃ 90/10/1,

Se obtienen 100 mg de polvo amarillo claro.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,01 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,17 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 8,27 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

T_f= 176 °C-180 °C

EJEMPLO 147: N-{4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-ilmetil}-metanosulfonamida

35 Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del

ejemplo 147, 6-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metanosulfonilo.

5 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,03 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,54 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,90 (dd, $J=1,8, 8,7, 1H$); 7,96 (s, 1H); 8,10 (bs, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,46 (s, 1H).

T_f = 164 °C-169 °C

EJEMPLO 148: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

10 Se procede como se indica en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y éter metílico de bromometilo.

T_f = 160-164 °C

15 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 3,35 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,83 (m, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,65-7,68 (m, 2H); 7,88-7,91 (dd, $J=1,5, 8,6, 1H$); 7,99 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,46 (d, $J=1,2, 1H$).

EJEMPLO 149: 6-(2-Ciclopropilmetoximetil-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

20 Se procede como se indica en el ejemplo 10 anterior con el compuesto del ejemplo 9, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y bromometilciclopropano.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 0,20-0,25 (m, 2H); 0,49-0,52 (m, 2H); 1,03-1,11 (m, 1H); 3,43 (d, $J=6,8, 2H$); 4,01 (s, 3H); 4,17 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,65-7,68 (m, 2H); 7,89 (dd, $J=1,6, 8,6, 1H$); 7,97 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,46 (d, $J=1,4, 1H$).

25 **EJEMPLO 150: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-metoxi-etilamino)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como para el ejemplo 21 anterior a partir del compuesto de la prep. 1,2, 6-(Bromoacetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona y 1-(2-metoxietil)-2-tiourea.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,30 (s, 3H); 3,53 (m, 4H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 6,94 (s, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,56-7,80 (m, 4H); 8,23 (s, 1H); 8,32 (s, 1H)

EJEMPLO 151: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

35 A) Compuesto A: 6-Acetil-3-(2,4-dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 460 mg (1,19 mmol) del compuesto de la prep. 1.9A, 6-acetil-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 7 mL de DMF y 2 mL de agua. Se añaden 543 mg (1,67 mmol) de carbonato de cesio y 419 mg (2,75 mmol) de clorodifluoroacetato de sodio. Se calienta a 100 °C durante 48 horas. Se deja 5 que vuelva a temperatura ambiente. Se vierte el medio de reacción sobre de agua, se filtra el precipitado formado y se lava con agua. Se recoge con una mezcla AcOEt/MeOH y se adsorbe sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con una mezcla AcOEt/ciclohexano 50/50, a continuación con AcOEt.

Se obtienen 170 mg de polvo beige.

10 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,65 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 7,50 (m, 2H); 7,73 (d, J=2,1, 1H); 7,89 (m, 2H); 8,40 (t, J=59, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,69 (s, 1H).

B) Compuesto B: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino - acriloil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como para la prep. 1.10 anterior a partir del compuesto A: 6-acetil-15 3-(2,4-dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b] indol-2-ona y el reactivo de Bredereck.

C) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior con el compuesto B, 3-20 (2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-metil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y oxalato de etil hidrazina.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,29 (t, J=7,2, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,17 (d, J=7,2, 2H); 6,38 (s, 1H); 7,44 (m, 4H); 7,72 (d, J=2,1, 1H); 7,86 (d, J=8,1, 1H); 8,09 (d, J=1,5, 1H); 8,40 (t, J=60, 1H); 8,44 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 152: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona**

A) Compuesto A: 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carbaldehido

Se ponen en suspensión 258 mg (0,548 mmol) de compuesto del Ej. 9, 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona en 10 mL de CHCl3, Se añaden 177 mg (0,82 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC). se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se deposita el medio de reacción directamente sobre una comuna de sílice y se purifica la mezcla eluyendo con 100% AcOEt. Se obtienen 163 mg de polvo amarillo.

35 MS: 468,01

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,02 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,69 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,64, 1H); 8,00 (d, J = 8,55, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,59 (s, 2H); 10,03 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-hidroxi-etil)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-5 pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 139 anterior con el compuesto A, 4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-tiazol-2-carbaldehido y bromuro de metilmagnesio

Tf :280-285 °C

10 MS: 484,3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,51 (d, J = 6,45, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 4,99 (m, 1H); 6,15 (d, J = 4,89, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 8,26 (s, 1H); 8,44 (d, J = 1,29, 1H).

EJEMPLO 153: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-fluorometil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-15 dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 150 mg (0,319 mmol) del compuesto del Ej. 9, 3-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-hidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 3 mL de CH₂Cl₂. A 0°C, se añaden 51 μL de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST). Se agita a 0°C durante 2 horas. Se añaden 100μL de DAST (presencia de producto de partida) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 16 horas suplementarias. Se añade H₂O, se extrae con CH₂C₁₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a sequedad adsorbiendo sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con AcOEt/ciclohexano 40%, a continuación con AcOEt/ciclohexano 30%. Se recoge el residuo en MeOH, se filtra el precipitado, se lava con MeOH, a continuación con un 20 mínimo de Et₂O.

25 Se obtienen 50 mg de polvo amarillo claro.

Tf :259-260 °C

MS: 471,95

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,99 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 5,66 - 5,81 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,89 (d, J = 8,58, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,47 (s, 1H).

EJEMPLO 154: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-35 dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se disuelven 209 mg (0,49 mmol) de compuesto del Ej. 47; 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona en 3 mL de

DMF. Se añaden 30 mg (0,74 mmol) de NaH 60% y una punta de espátula de dibenzo-18-corona-6. Se añaden, a continuación 80 μ L éter metílico de bromometilo. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte el medio de reacción sobre de agua, a continuación se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad adsorbiendo sobre sílice. Se purifica sobre columna de sílice eluida con un gradiente de AcOEt/ciclohexano 50%, a continuación con AcOEt/ciclohexano 40% y por último AcOEt 100%. Se tritura el residuo en MeOH para obtener un sólido beis.

Se obtienen 28 mg de polvo beige.

T_f :173-176°C

10 MS: 467,84

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,28 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,64 (s, 2H); 7,44 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,40 (s, 1H).

EJEMPLO 155: Dimetilamida del ácido 3-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-pirazol-1-sulfónico

Se procede como se indica en el ejemplo 99 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de dimetilsulfamoilo.

20 RMN 1H DMSO: 2,92 (s, 6H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 7,09 (d, J=3, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,85 (dd, J=1,5, J=8,6, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,45 (s, 1H).

EJEMPLO 156: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(1-fluoro-1-metil-etyl)-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 153 anterior con el compuesto del ejemplo 139,

25 **EJEMPLO 157: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[2-(2-hidroxi-etyl)-2H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona**

Se procede como se indica en el ejemplo 37 anterior con el compuesto de la prep. 1.10 y 2-hidroxietilhidrazina

T_f :204-206°C

30 MS: 467,3

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,75 (q, J = 5,7, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,16 (m, 2H); 4,20 (s, 3H); 4,91 (t, J = 5,31, 1H); 6,35 (d, J = 1,74, 1H); 7,40 - 7,50 (m, 3H); 7,51 (d, J = 1,77, 1H); 7,69 (d, J = 1,89, 1H); 7,72 (m, 1H); 8,05 (d, J = 1,26, 1H); 8,26 (s, 1H).

EJEMPLO 158: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-{1-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)-etil]-1H-pirazol-3-il}-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 101 anterior con el compuesto del ejemplo 51 anterior, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-hidroxi-etyl)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y 1-(2-cloroethyl)pirrolidina

EJEMPLO 159: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-acetil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 53, 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxiacetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 2,3 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,92 (s, 2H); 7,43-7,50 (m, 2H); 7,68-7,75 (m, 3H); 8,25 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,38 (s, 1H).

EJEMPLO 160: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2-metoxi-acetil)-1-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 39 3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de metoxiacetilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,44 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 7,18 (d, J=2,7,1H); 7,48 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,90 (dd, J=1,5, J=8,6, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,50 (m, 2H).

T_f= 243°C-247°C

EJEMPLO 161: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

25 A) Compuesto A: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 40 anterior con el compuesto del ejemplo 151B, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-((E)-3-dimetilamino-acriloil)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona e hidrazina monohidrato.

30 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 3,86 (s, 3H); 6,75 (s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,74 (m, 4H); 8,35 (t, J=57, 1H); 8,41 (s, 2H); 12,89 (s, 1H).

B) 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 110 anterior con el compuesto A, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-9-difluorometil-1-metil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-

b]indol-2-ona y iodoetano.

EJEMPLO 162: éster 5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 82, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-hidroximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,17 (s, 9H); 3,86 (s, 3H); 4,01 (s, 3H); 4,16 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,62 (d, J=8,4, 1H); 7,72 (m, 2H); 8,29 (m, 2H).

10 Tf=145 °C-150 °C

EJEMPLO 163: 6-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 53, 3-(4-Fluoro-fenil)-1,9-dimetil-6-(4-metil-2H-pirazol-3-il)-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de pivaloilo.

RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 1,48 (s, 9H); 2,28 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 7,16-7,22 (m, 2H); 7,66-7,79 (m, 4H); 8,22 (d, J=4,02, 2H); 8,50 (s, 1H)

EJEMPLO 164: 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-[1-(3,3,3-trifluoro-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

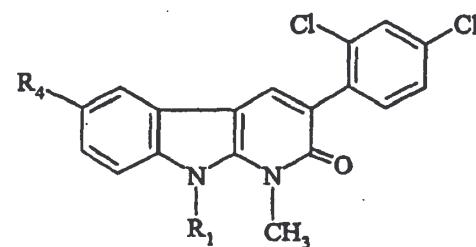
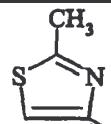
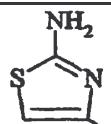
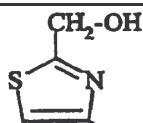
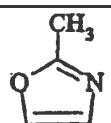
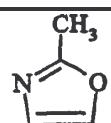
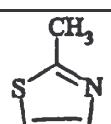
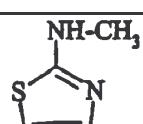
20 Se procede como se indica en el ejemplo 70 anterior con el compuesto del ejemplo 39, 3-(2,4-Dicloro-fenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-3-il)-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona y cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo.

25 RMN 1H DMSO-d6 (300 MHz): 4,03 (s, 3H); 4,20 (s, 3H); 4,57 (q, J=12,3, 2H); 7,26 (d, J=2,9,1H); 7,48 (m, 2H); 7,71 (m, 2H); 7,94 (d, J=8,6, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,56 (m, 2H).

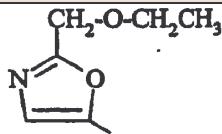
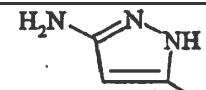
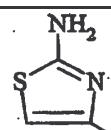
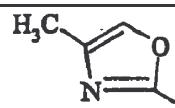
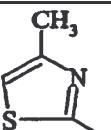
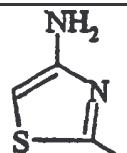
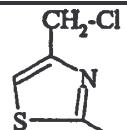
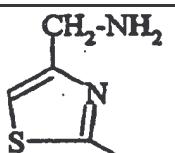
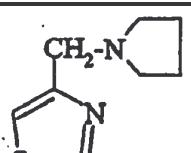
Tf= 262 °C-268 °C (desc.)

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

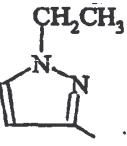
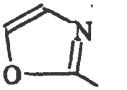
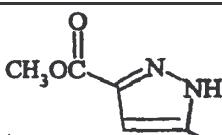
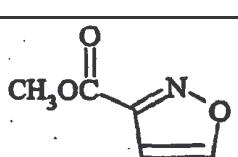
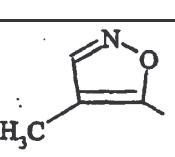
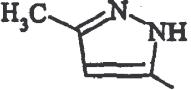
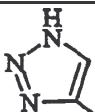
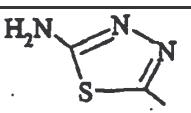
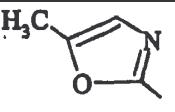
TABLA 1

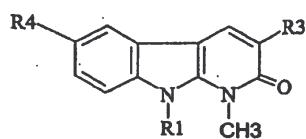
 (I)			
Nº de compuesto	R ₁	R ₄	F°C RMN
1	H		> 350 (desc.)
2	H		> 350 (desc.)
3	H		RMN
4	H		RMN
5	H		338-340
6	-CH ₃		253-254
7	-CH ₃		RMN

8	-CH ₃		193-195
9	-CH ₃		261-262
10	-CH ₃		RMN
11	-CH ₃		RMN
12	-CH ₃		221-222
13	-CH ₃		222-223
14	-CH ₃		295-297
15	-CH ₃		RMN
16	-CH ₃		RMN
17	-CH ₃		RMN
18	-CH ₃		239-240

19	-CH ₃		179-180
20	-CH ₃		284-286
21	-CH ₃		272-273
22	H		RMN
23	-CH ₃		
24	-CH ₃		258-261
25	-CH ₃		255-257
26	-CH ₃		RMN
27	-CH ₃		277-281
28	-CH ₃		261-266
29	-CH ₃		222-226

30	-CH ₃		RMN
31	-CH ₃		198-201
32	-CH ₃		234-239
33	-CH ₃		170-174
34	-CH ₃		240-245
35	H		320-323
36	H		246-250
37	H		129-135
38	H		255-258
39	-CH ₃		241-242
40	-CH ₃		281-282
41	-CH ₃		287-290

42	-CH ₃		230-232
43	-CH ₃		232-233
44	-CH ₃		290-292
45	-CH ₃		280-281
46	-CH ₃		233-234
47	-CH ₃		309-310
48	-CH ₃		274-275
49	-CH ₃		321-323
50	-CH ₃		289-292

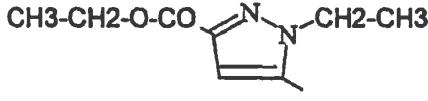
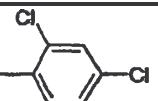
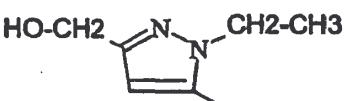
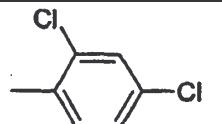
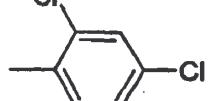
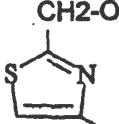
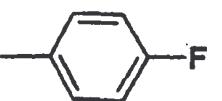
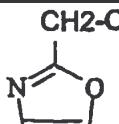
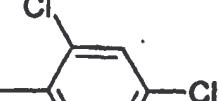
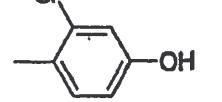
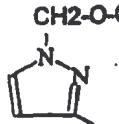
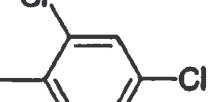
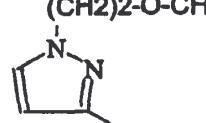
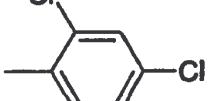
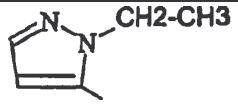
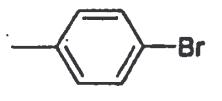
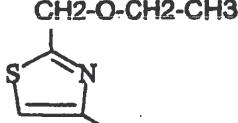


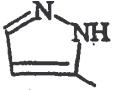
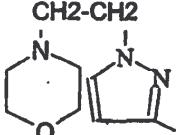
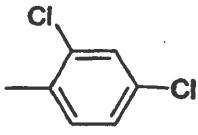
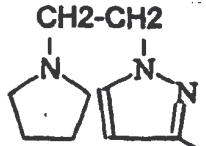
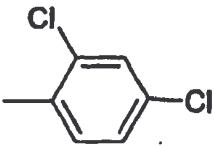
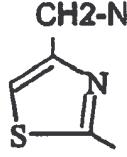
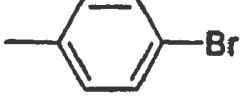
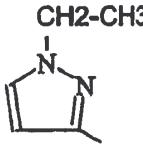
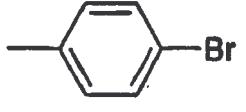
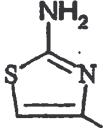
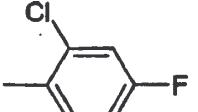
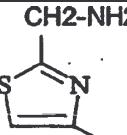
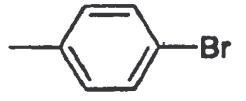
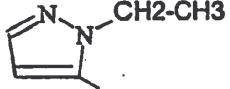
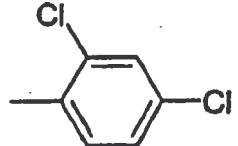
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

5

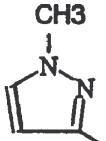
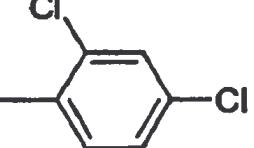
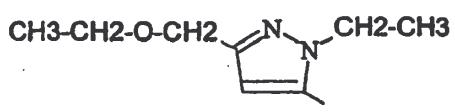
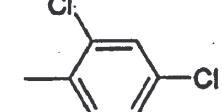
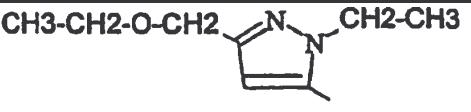
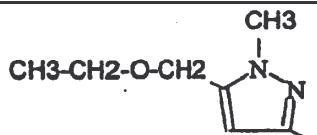
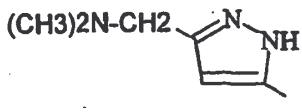
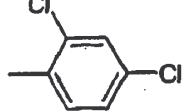
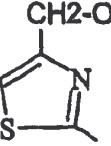
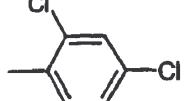
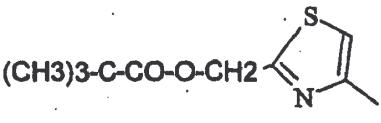
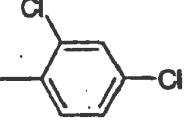
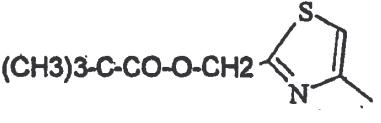
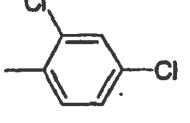
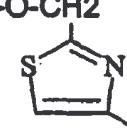
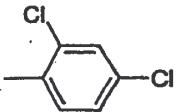
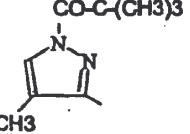
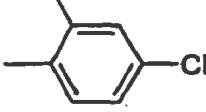
TABLA II

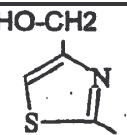
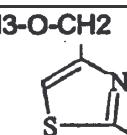
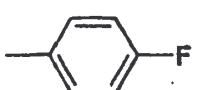
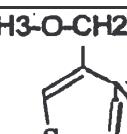
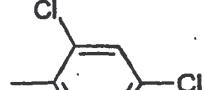
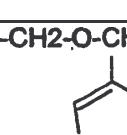
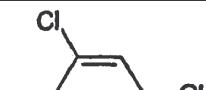
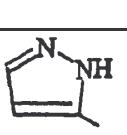
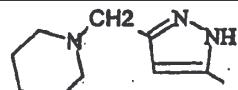
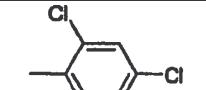
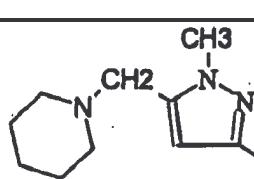
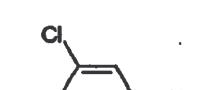
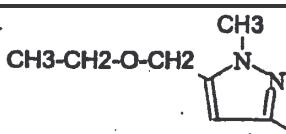
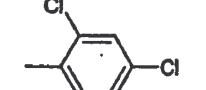
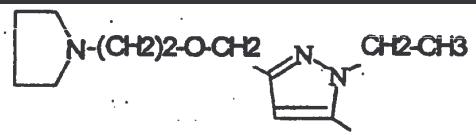
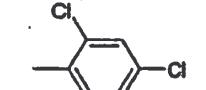
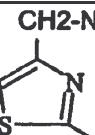
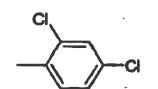
	R1	R4	R3	
51	-CH ₃			RMN
52	-CH ₃			RMN
53	CH ₃			RMN
54	CH ₃			RMN
55	CH ₃			RMN
56	CH ₃			RMN
57	CH ₃			RMN
58	CH ₃			RMN

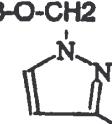
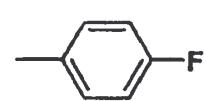
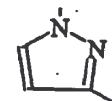
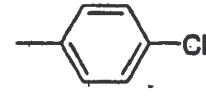
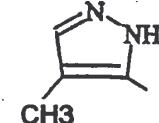
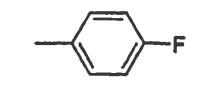
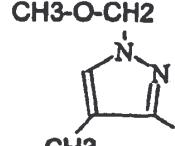
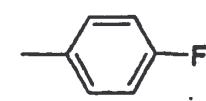
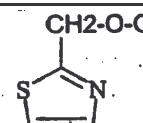
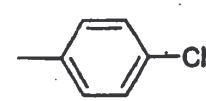
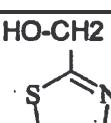
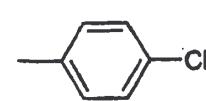
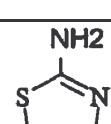
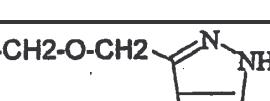
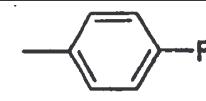
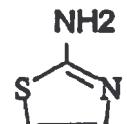
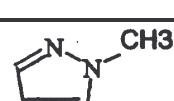
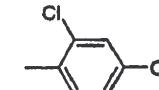
	R1	R4	R3	
59	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-CO- 		RMN
60	CH ₃			RMN
61	CH ₃	HO-CH ₂ - 		RMN.
62	CH ₃			RMN
63	CH ₃	CH ₂ -OH- 		RMN
64	CH ₃	CH ₂ -OH- 		RMN
65	CH ₃			RMN
66	CH ₃	CH ₂ -O-CH ₃ - 		RMN
67	CH ₃	(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ - 		RMN
68	CH ₃	CH ₂ -CH ₃ - 		RMN
69	CH ₃	CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃ - 		RMN

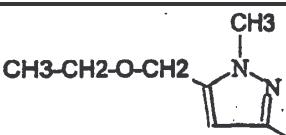
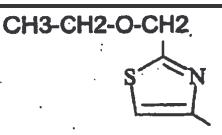
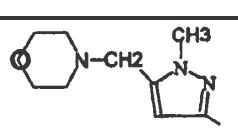
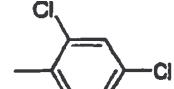
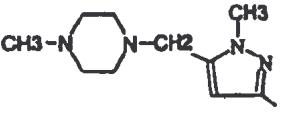
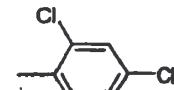
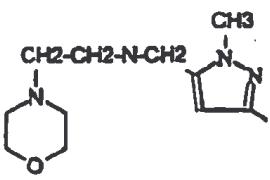
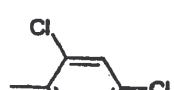
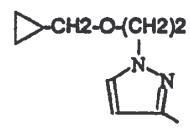
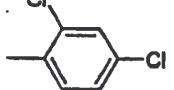
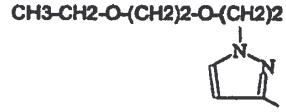
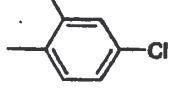
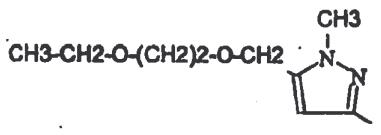
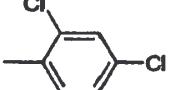
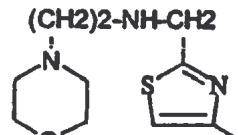
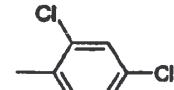
	R1	R4	R3	
70	CH ₃	CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃ 		RMN
71	CH ₃			RMN
72	CH ₃			RMN
73	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ 		RMN
74	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ 		RMN
75	CH ₃	CH ₂ -NH ₂ 		RMN
76	CH ₃	CH ₂ -CH ₃ 		RMN
77	CH ₃	NH ₂ 		RMN
78	CH ₃	CH ₂ -NH ₂ 		RMN
79	CH ₃			RMN

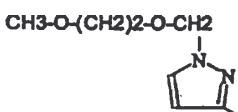
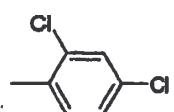
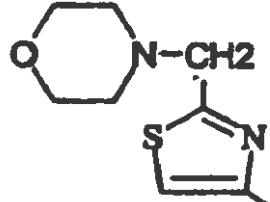
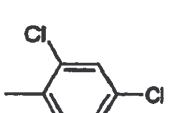
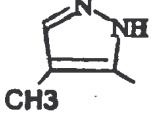
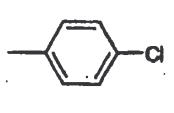
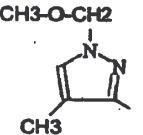
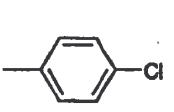
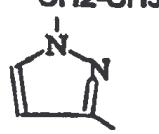
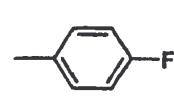
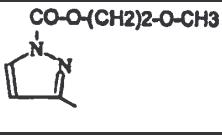
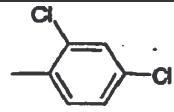
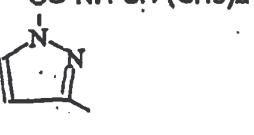
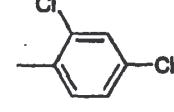
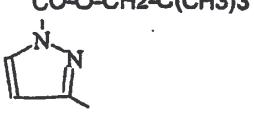
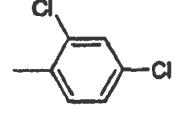
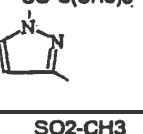
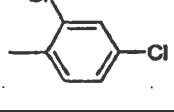
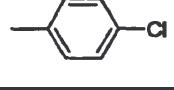
	R1	R4	R3	
80	CH ₃	<chem>CH3-CH2-O-CH2-c1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	RMN
81	CH ₃	<chem>CH3Oc1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Br)cc1</chem>	RMN
82	CH ₃	<chem>CH3Oc1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	RMN
83	CH ₃	<chem>CH3OCC1=CC=CC2=C1NC(N2)C</chem>	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	RMN
84	CH ₃	<chem>CH3-CH2-O-CH2-c1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Br)cc1</chem>	RMN
85	CH ₃	<chem>CH2NCC(C)(C)C1=CC=CS=C1</chem>	<chem>Clc1ccc(Br)cc1</chem>	RMN
86	CH ₃	<chem>CC1(OCCCC1)-O-CH2-c1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Br)cc1</chem>	RMN
87	CH ₃	<chem>CH3Oc1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Br)cc1</chem>	RMN
88	CH ₃	<chem>CC1(OCCCC1)-O-CH2-c1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	RMN
89	CH ₃	<chem>CH3Oc1cc2c(c1)nc[nH]2</chem>	<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	RMN

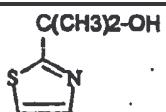
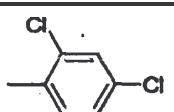
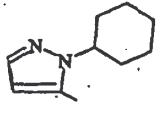
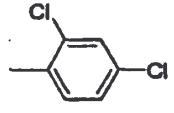
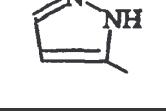
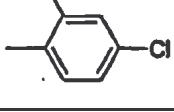
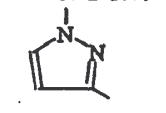
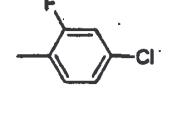
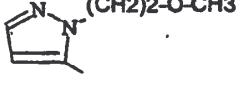
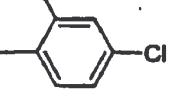
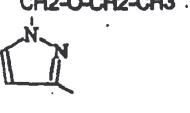
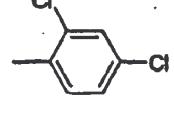
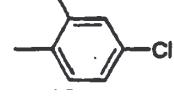
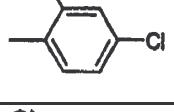
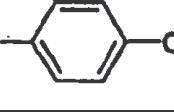
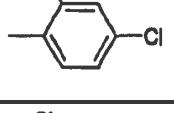
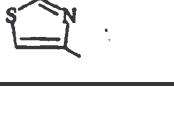
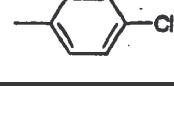
	R1	R4	R3	
90	CN			RMN
91	CH ₃			RMN
92	CH ₃			RMN
93	CH ₃			RMN
94	CH ₃			RMN
95	CH ₃			RMN
96	CH ₃			RMN
97	CN			RMN
98	CH ₃			RMN
99	CH ₃			RMN

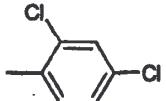
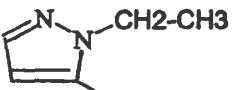
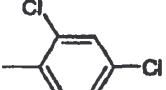
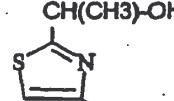
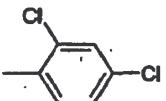
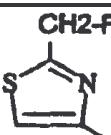
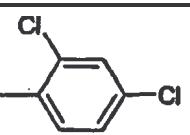
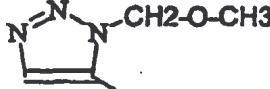
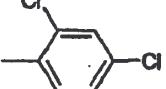
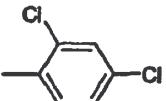
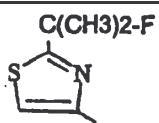
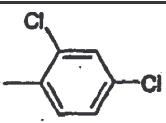
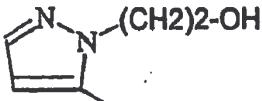
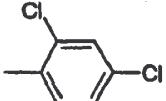
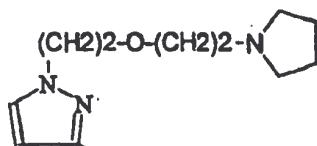
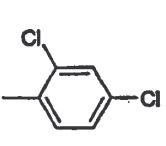
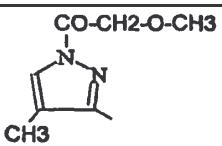
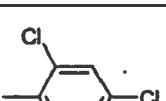
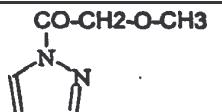
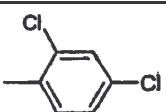
	R1	R4	R3	
100	CH ₃	HO-CH_2 		RMN
101	CH ₃	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$ 		RMN
102	CH ₃	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$ 		RMN
103	CH ₃	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$ 		RMN
104	CH ₃			RMN
105	CH ₃			RMN
106	CH ₃			RMN
107	CH ₃	CH_3 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$ 		RMN
108	CH ₃			RMN
109	H	$\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 		RMN

	R1	R4	R3	
110	CH ₃	CH ₃ -O-CH ₂ 		RMN
111	CH ₃	CH ₃ -O-CH ₂ 		RMN
112	CH ₃	CH ₃ 		RMN
113	CH ₃	CH ₃ -O-CH ₂ 		RMN
114	CH ₃	CH ₂ -O-CO-C(CH ₃) ₃ 		RMN
115	CH ₃	HO-CH ₂ 		RMN
116	CH ₃	NH ₂ 		RMN
117	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-CH ₂ 		RMN
118	CH ₃	NH ₂ 		RMN
119	CH ₃	CH ₃ 		RMN

	R1	R4	R3	
120	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-CH ₂ 		RMN
121	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-CH ₂ 		RMN
122	CH ₃			RMN
123	CH ₃	CH ₃ -N-Cyclohexyl-N-CH ₂ 		RMN
124	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂ 		RMN
125	CH ₃			RMN
126	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ 		RMN
127	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ 		RMN
128	CH ₃	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ 		RMN

	R1	R4	R3	
129	CH ₃			RMN
130	CH ₃			RMN
131	CH ₃			RMN
132	CH ₃			RMN
133	CH ₃			RMN
134	CH ₃			RMN
135	CH ₃			RMN
136	CH ₃			RMN
137	CH ₃			RMN
138	CH ₃			RMN

	R1	R4	R3	
139	CH ₃			RMN
140	CH ₃			RMN
141	CH ₃			RMN
142	CH ₃			RMN
143	CH ₃			RMN
144	CH ₃			RMN
145	CH ₃			RMN
146	CH ₃			RMN
147	CH ₃			RMN
148	CH ₃			RMN
149	CH ₃			RMN

	R1	R4	R3	
150	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃ 		RMN
151	CHF ₂	CH ₂ -CH ₃ 		RMN
152	CH ₃	CH(CH ₃)-OH 		RMN
153	CH ₃	CH ₂ -F 		RMN
154	CH ₃	N=N-CH ₂ -O-CH ₃ 		RMN
155	CH ₃	SO ₂ -N(CH ₃) ₂ 		RMN
156	CH ₃	C(CH ₃) ₂ -F 		RMN
157	CH ₃	(CH ₂) ₂ -OH 		RMN
158	CH ₃	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N 		RMN
159	CH ₃	CO-CH ₂ -O-CH ₃ 		RMN
160	CH ₃	CO-CH ₂ -O-CH ₃ 		RMN

	R1	R4	R3	
161	CHF ₂			RMN
162	CH ₃			RMN
163	CH ₃			RMN
164	CH ₃			RMN

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se han ensayado in vitro en una línea celular humana de cáncer de mama: la línea MDA-MB-231 disponible dirigiéndose a la American Type Culture Collection (referencia HTB26).

5 La evaluación del efecto antiproliferativo se ha efectuado según J.M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419-425: se mide la tasa de incorporación de la [³H]timidina en el ADN de las células tratadas, después de 96 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I). La concentración inhibidora 50 (CI₅₀) se define como la concentración que inhibe la proliferación celular un 50 %.

10 Los compuestos según la invención presentan una CI₅₀ generalmente inferior a 10 µM sobre la línea MDA-MB-231,

Los compuestos de fórmula (I) también se han ensayado en otra línea celular humana de cáncer de mama, llamada línea multirresistente MDR, (del inglés multi-drug-resistant) y denominada MDA-A1. Esta línea está descrita por E. Collomb, C.

15 Dussert y P.M. Martin en Cytometry, 1991, 12(1), 15-25.

El término "multirresistente" que califica esta línea, significa que de manera general dicha línea es poco sensible a los fármacos para quimioterapia comúnmente utilizados y, en particular, a los antimitóticos de origen natural tales como paclitaxel, vincristina, vinblastina.

20 Los compuestos según la invención presentan una CI₅₀ generalmente inferior a 10 µM sobre la línea multirresistente MDA-A₁,

Así, según la presente invención, parece que los compuestos de fórmula (I)

inhiben la proliferación de células tumorales, incluyendo la proliferación de células que presentan una multirresistencia. Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad anticancerígena.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objetivo los 5 medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la 10 proliferación de células tumorales.

Como inhibidor de la proliferación de las células tumorales, estos compuestos son útiles en el tratamiento de todos los tipos de neoplasias, de cualquier origen, sean o no sólidos, benignos o malignos, primarios o metastásicos, carcinomas, sarcomas, adenomas o adenocarcinomas, en particular: cáncer de mama; cáncer de 15 pulmón ; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, 20 de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluyendo el sarcoma de Kaposi; tumores de 25 cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas o meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas o mielomas.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un 30 excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la 5 administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades 10 anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración 15 tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse a dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, 20 preferentemente a dosis diarias de 0,1 a 300 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,02 a 10.000 mg por día, más particularmente de 1 a 3.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o 25 más bajas, y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

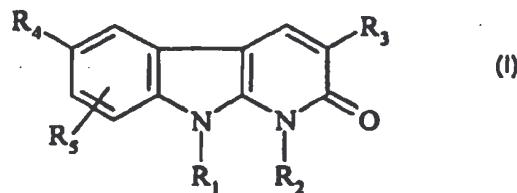
Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) puede administrarse asociados con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos, 30 elegidos entre los descritos en la bibliografía o los conocidos por el experto en la técnica: se pueden citar, en particular, los compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes tales como los alquilsulfonatos (busulfán), dacarbazina, procarbazina, mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, 35 estreptozocina; alcaloides antineoplásicos tales como vincristina, vinblastina; taxanos

tales como paclitaxel o taxotere; antibióticos antineoplásicos tales como actinomicina; agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, antagonistas de folatos, metotrexato; inhibidores de la síntesis de purinas; los análogos de la purina tales como mercaptoperina, 6-tioguanina; inhibidores de la síntesis de pirimidinas, inhibidores de 5 aromatasa, capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; los inhibidores de topoisomerasas tal como camptotecina o etopósido; agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos incluyendo tamoxifeno; inhibidores de quinasas, imatinib, sutinib, sorafenib; inhibidores de factores de crecimiento; los antiinflamatorios 10 tales como pentosan polisulfato, corticosteroides, prednisona, dexametasona, antraciclinas, incluyendo doxorubicina, bleomicina, mitomicina y metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino ; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; los agentes antiangiogénicos tal como bevacizumab; anticuerpos bloqueantes de los factores de 15 crecimiento o sus receptores tales como trastuzumab; los inhibidores del proteasoma tal como bortezomib; talidomida; adyuvantes de inmunoterapia; o vacunas.

La presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer de mama; cáncer de pulmón ; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de 20 las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital 25 masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluyendo el sarcoma de Kaposi; tumores de cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo 30 astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas o meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas o mielomas.

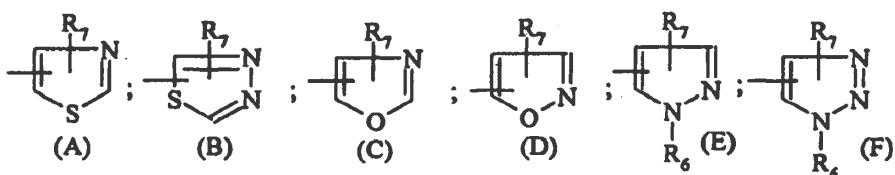
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

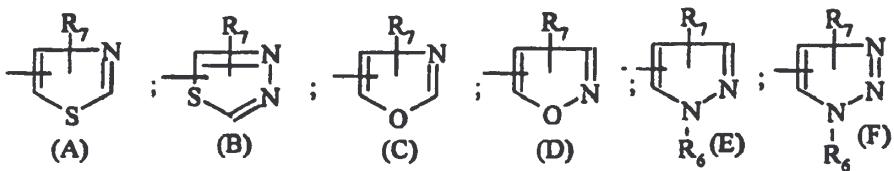
- 5 - R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4), CN, CF₃ o CHF₂;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- 10 - R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:



- 15 - R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- R_8 se elige entre el átomo de hidrógeno, un grupo $-SO_2-R_{12}$;
- 20 - un grupo alquilo(C_1-C_6), mono o perfluoroalquilo(C_1-C_6);
- un grupo $-(CH_2)_n-NR_8R_9$;
- un grupo $-(CH_2)_n-NH-CO$ -alquilo(C_1-C_4);
- un grupo $-(CH_2)_n-NH-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4);
- un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR_8R_9$;
- 25 - un grupo $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-OR_{10}$;
- un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-NR_8R_9$;
- un grupo $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O$ -alquilo(C_1-C_4);
- un grupo $-(CH_2)_nHal$;
- un grupo $-alquilo(C_1-C_6)-O-R_{10}$;
- un grupo $-CO_2-(CH_2)_m-O-R_{10}$;
- un grupo $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- un grupo alquilcarbonilo(C_1-C_8)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C_1-C_8)-;

- C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C8)-O-alquilo(C1-C4)
- R₇ se elige entre el átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo(C1-C6), mono o perfluoroalquilo(C1-C8),
un grupo -(CH₂)_n-NR₈R₉,
- 5 un grupo -CH₂)_n-NH-CO-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH₂)_n-NH-SO₂-alquilo(C1-C4),
un grupo -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-NR₈R₉,
un grupo -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_mOR₁₀,
un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m NR₈R₉
- 10 un grupo -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-O-alquilo(C1-C4)
un grupo -(CH₂)_nHal,
un grupo, alquilo-(C₁-C₆)-OR₁₀,
un grupo -CO₂-(CH₂)_m-OR₁₀,
un grupo -(CH₂)_n-COOR₁₁;
- 15 un grupo alquilcarbonilo(C1-C6)-, mono o perfluoro alquilcarbonilo(C1-C6)-, CO-NH-R10, -CO–alquilo(C1-C8)-O-alquilo(C1-C4)
- R₈ y R₉ representan cada uno independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) o bien R₈ y R₉ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o piperazinilo opcionalmente sustituido sobre su segundo átomo de nitrógeno;
 - R₁₀ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄), un grupo alquil(C₁-C₄)carbonilo-, un grupo cicloalquil(C₃-C₆)carbonilo-, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)-alquil(C₁-C₄)carbonilo-, un grupo cicloalquilo(C₃-C₈), un grupo heterocicloalquilo(C₅-C₆), un grupo momo o perfluoroalquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₄)-;
- 20 - R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ;
- 25 - R₁₂ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo mono o perfluoro alquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo- o un grupo alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₄)-;
- 30 - m es 1, 2;
- n es 0, 1 ó 2;
- Hal representa un átomo de halógeno;
en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 35

2. Compuesto que responde a la fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que :
- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- 5 - R_4 representa un radical heterocíclico elegido entre:
- R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4);
- 10 - R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, un grupo $-(CH_2)_nHal$, un grupo $-CH_2-OR_{10}$, un grupo $-(CH_2)_n-COOR_{11}$;
- 15 - R_8 y R_9 representan cada uno independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;
- R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_4) o un grupo cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6);
- 20 - R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- n es 0 ó 1;
- Hal representa un átomo de halógeno;
- en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 25 3. Compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o 2 en la que R_4 representa un 1,3-tiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 30 4. Compuesto de fórmula (IB) según la reivindicación 1 o 2 en la que R_4 representa un 1,3,4-tiadiazol sustituido con R_7 y los sustituyentes R_1 a R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.



[(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo, metoxicarbonilo, 2-metoxi-2-oxo etilo o carboximetilo;

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

5 **10.** Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o metilo;

- R_2 representa metilo;

- R_3 representa 2,4-diclorofenilo;

10 - R_4 representa:

. 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)-1,3-tiazol-4-ilo ó 2-[(ciclopropilcarbonil)oxi]metilo;

15 . 1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-amino-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-ilo ó 4-(carboximetil)-1,3-tiazol-2-ilo;

20 . 1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3-oxazol-4-ilo, 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-4-ilo ó 2-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-1,3-oxazol-4-ilo;

. un 1,3-oxazol-5-ilo, un 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, un 2-(etoximetil)-1,3-oxazol-5ilo;

25 . 1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo ó 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo;

. isoxazol-5-ilo, 4-metilisoxazol-5-ilo ó 3-(metoxicarbonil)isoxazol-5-ilo;

. 1*H*-pirazol-5-ilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-1*H*-pirazol-5-ilo ó 3-amino-1*H*-pirazol-5-ilo;

30 . 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo ó 1-etil-1*H*-pirazol-3-ilo;

. 3-amino-1*H*-pirazol-4-ilo;

. 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

. un 1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo;

- R_5 representa un átomo de hidrógeno;

35 en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o

de solvato.

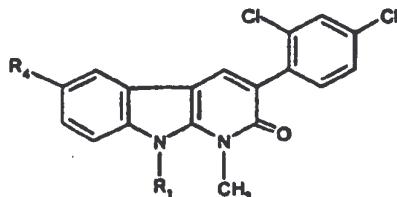
11. Compuesto elegido entre:

- 6-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 5 - 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- Pivalato de [4-[3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-2-oxo-2,9-dihidro-1H-pirido[2,3-b]indol-6-il]-1,3-tiazol-2-il]metilo;
- 10 - 3-(2,4-Diclorofenil)-6-[2-(etoximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 15 - 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-(3-Amino-1H-pirazol-5-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-[4-(Aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 20 - 6-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Diclorofenil)-1,9-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 25 - 3-(4-bromo-fenil)-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 6-(2-Amino-tiazol-5-il)-3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(2-metoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 30 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona;
- 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(5-etoximetil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-

- 1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
 - 3-(4-fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona;
 - 3-(4-Fluoro-fenil)-6-(1-metoximetil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
 5 - 3-(4-cloro-fenil)-6-(2-etoximetil-tiazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidropirido[2,3-b]indol-2-ona;
 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-pirazol-3-il]-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona;
 10 - 3-(2,4-Dicloro-fenil)-6-(1-metoximetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-pirido[2,3-b]indol-2-ona

en forma de base o sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

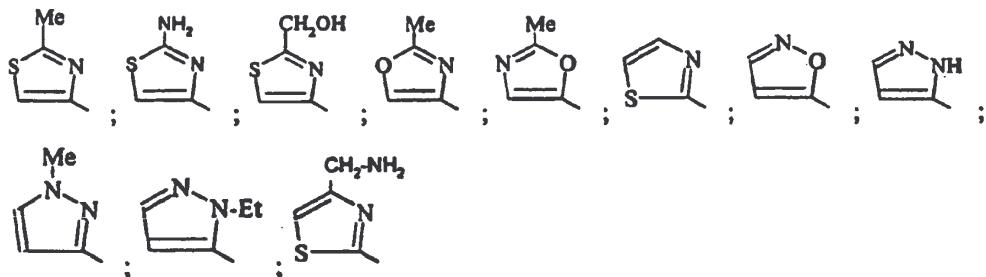
- 12 . Compuesto de fórmula :



15

en la que:

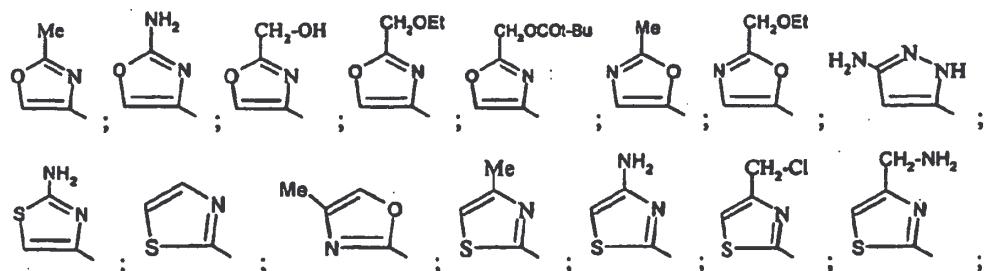
- R₁ representa H y R₄ se elige entre:

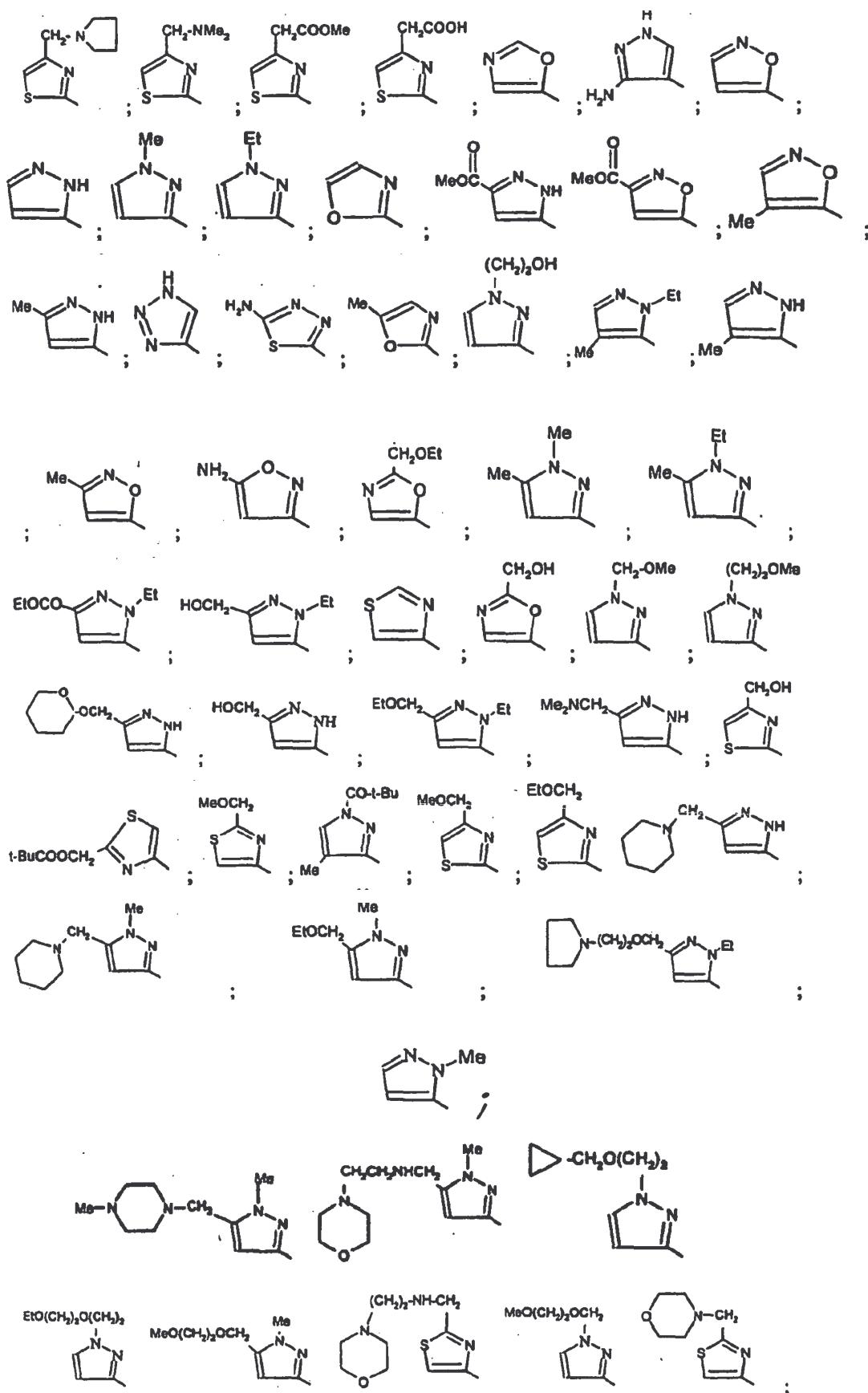


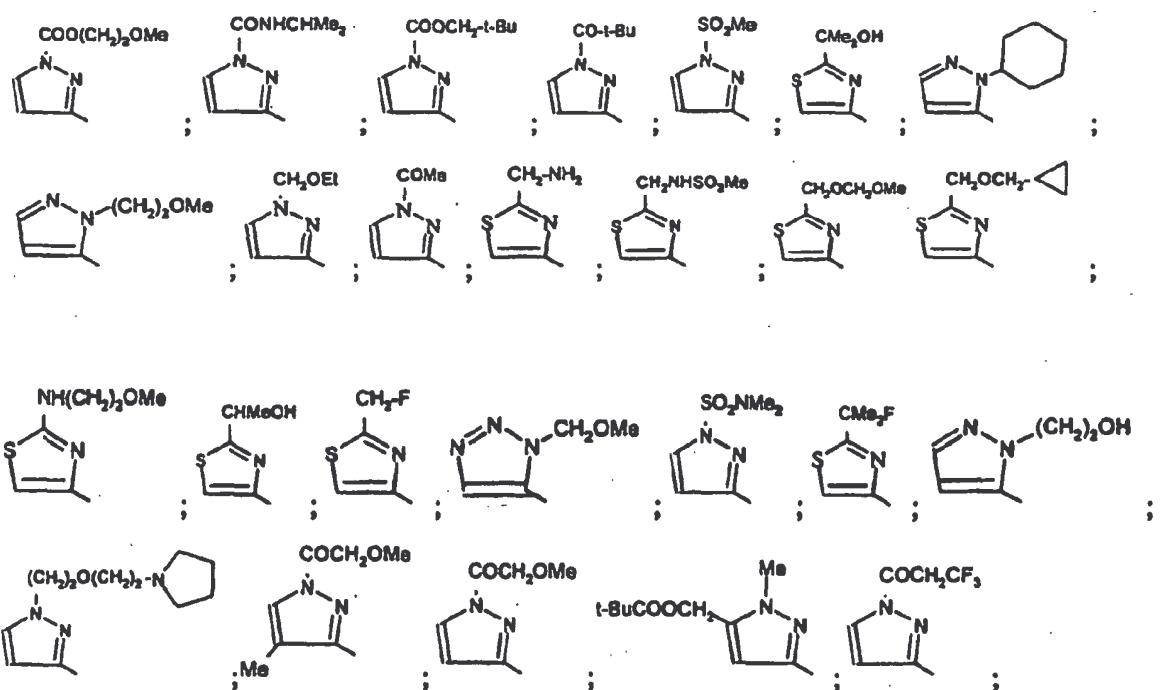
20

O

- R₁ representa Me y R₄ se elige entre:



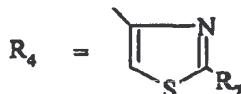




5 utilizándose las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo y t-Bu: terc-butilo.

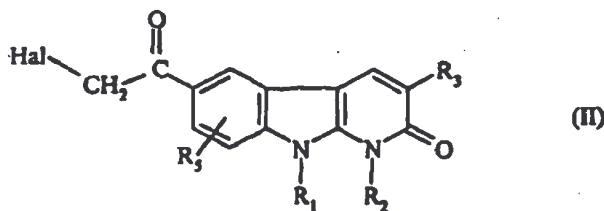
13. Compuesto según la reivindicación 12, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
14. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1 en la que:

10

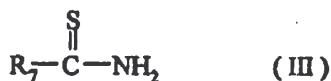


caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

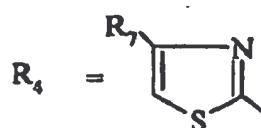


15 en la que R₁, R₂, R₃ y R₅ son tal como se definen en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:



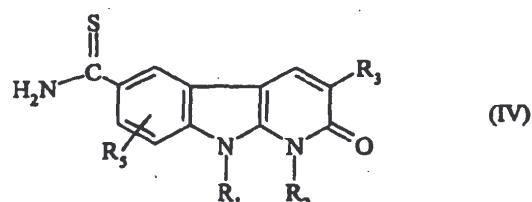
en la que R₇ es tal como se define en la reivindicación 1,

15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IA) según la reivindicación 1 en la que:

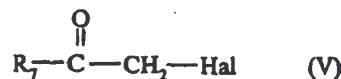


caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

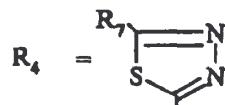


5 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se han definido con un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1:



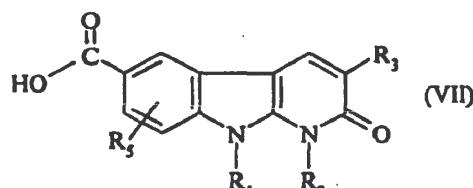
en la que R_7 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

10 16. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IB) según la reivindicación 1 en la que:



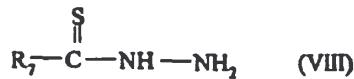
caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



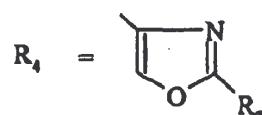
15

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se han definido con un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1:



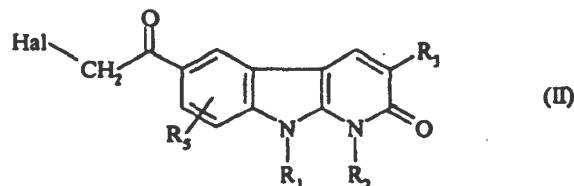
en la que R_7 es tal como se define en la reivindicación 1,

20 17. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1 en la que:

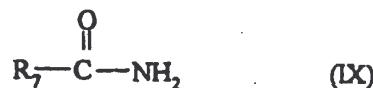


caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

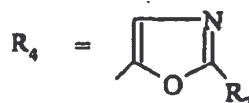


5 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula:



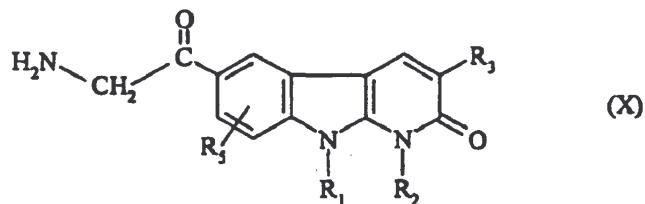
en la que R_7 es tal como se define en la reivindicación 1,

18. 10 Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1 en la que:



caracterizado porque :

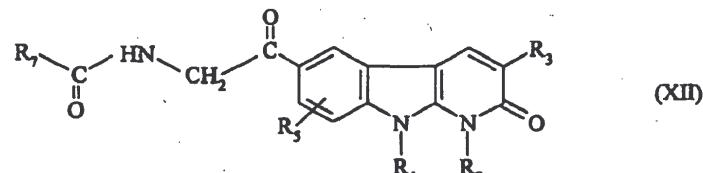
A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se definen en la reivindicación 1, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:

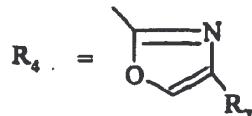


en la que R_7 es tal como se define en la reivindicación 1 para obtener un compuesto de fórmula:



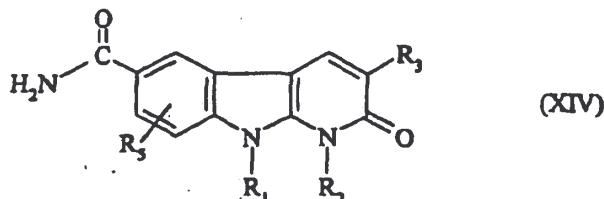
B) Se cicla el compuesto de fórmula (XII) así obtenido por acción de un ácido.

19. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1 en la que:



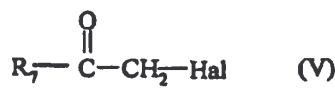
5 caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se han definido con un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1:

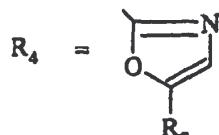
10



en la que R_7 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

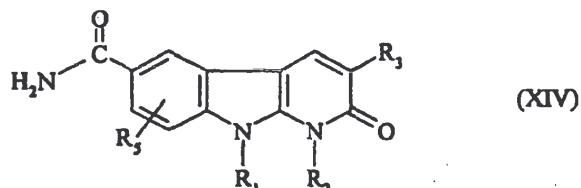
20. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IC) según la reivindicación 1 en la que:

15



caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

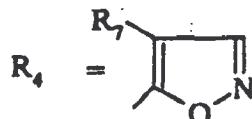


en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son tal como se han definido con un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1:

$$\text{R}_7-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Hal} \quad (\text{V})$$

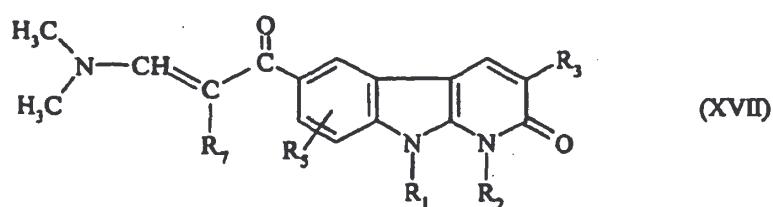
en la que R_7 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno.

21. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1 en la que:



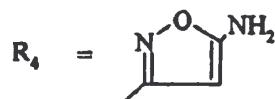
caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

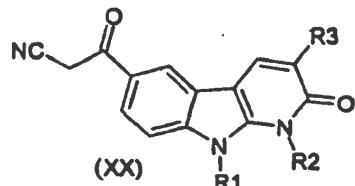


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

- 10
22. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1 en la que:

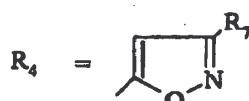


caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX):



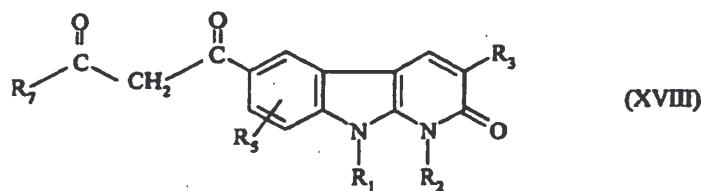
en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definen en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

23. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (ID) según la reivindicación 1 en la que:



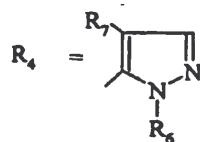
caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



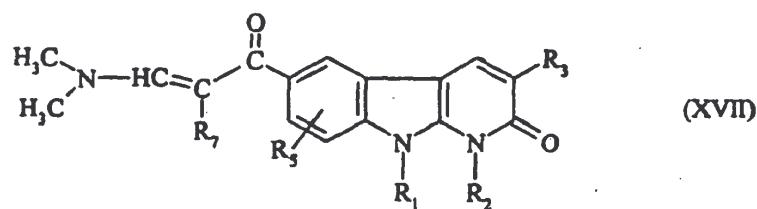
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, con hidroxilamina.

24. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la
5 reivindicación 1 en la que:



caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula :

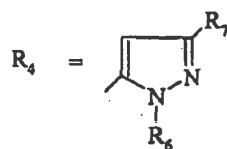


- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



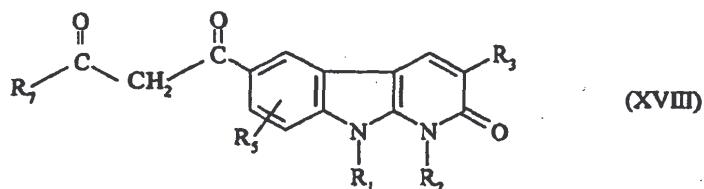
en la que R_6 es tal como se define en la reivindicación 1.

25. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IE) según la
15 reivindicación 1 en la que:



caracterizado porque :

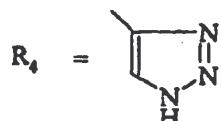
se hace reaccionar un compuesto de fórmula :



- 20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_7 son tal como se definen en la reivindicación 1, con una hidrazina de fórmula:

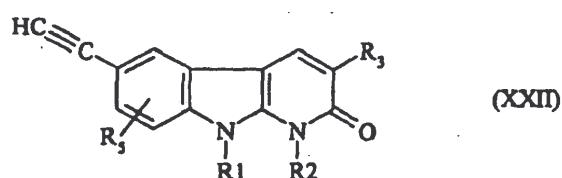
NH₂-NH-R₆ (XIX)

26. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IF) según la reivindicación 1 en la que:



5 caracterizado porque :

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXII):



en la que R₁, R₂, R₃ y R₅ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con aziduro de sodio.

- 10 27 Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).
- 15 28 Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 29 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.
- 25 30 Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer de mama; cáncer de pulmón ; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio y vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto

genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyendo hemangiomas, melanomas, 5 sarcomas, incluyendo el sarcoma de Kaposi; tumores de cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas o meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o 10 leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas o mielomas.