

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 982**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08796320 .3**
96 Fecha de presentación: **18.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176251**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Indazoles sustituidos con 5-piridinona y composiciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:
21.07.2007 US 951201 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2012

73 Titular/es:
ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.
26 CORPORATE CIRCLE
ALBANY, NY 12203, US

72 Inventor/es:
GUZZO, Peter;
SURMAN, Matthew David;
HENDERSON, Alan John y
HADDEN, Mark

74 Agente/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

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).

ES 2 382 982 T3

DESCRIPCIÓN

Indazoles sustituidos con 5-piridinona y composiciones farmacéuticas de los mismos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud estadounidense provisional con número de serie 60/951.201, presentada el 21 de julio de 2007.

10 Campo de la invención

La invención se refiere a indazoles sustituidos con 5-piridinona antagonistas selectivos del receptor de la hormona concentradora de melanina humana (MCH₁) que son útiles para tratar la obesidad, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a métodos para el tratamiento de la obesidad, ansiedad, depresión y trastornos psiquiátricos en un mamífero.

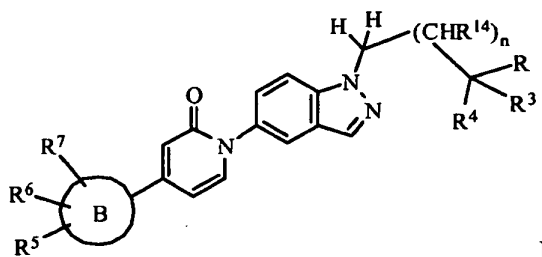
Antecedentes de la invención

La obesidad y la multitud de comorbilidades asociadas con la obesidad tales como diabetes, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria y ciertos cánceres son una preocupación principal para la salud pública. Las terapias farmacéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de la obesidad tienen una eficacia limitada y efectos secundarios que limitan su uso. Por tanto, existe una necesidad médica significativa de una mejor farmacoterapia para la obesidad.

La hormona concentradora de melanina (MCH) se ha identificada como un péptido orexigénico que ejerce un efecto sobre la ingesta de alimentos y la regulación del peso corporal. La MCH es un neuropéptido cíclico de 19 aminoácidos expresado en la zona incerta y el hipotálamo lateral en respuesta tanto a la restricción de energía como a deficiencia de leptina. Se sabe que la MCH estimula la alimentación cuando se inyecta en el ventrículo lateral de ratas y el ARNm para la MCH está regulado por incremento en el hipotálamo de ratones genéticamente obesos (ob/ob) y en el animales ob/ob y control en ayunas. Además, los animales tratados con la MCH muestran aumentos en los niveles de glucosa, insulina y leptina, imitando el síndrome metabólico humano (Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002). Los ratones que carecen de la MCH son hipofágicos y magros con un aumento de la tasa metabólica, mientras que los animales que sobreexpresan la MCH aumentan de peso en exceso tanto con dietas convencionales como ricas en grasas. También se cree que la MCH tiene efectos sobre otras funciones del sistema nervioso (Rocks, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multi-tasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006). Recientemente, se identificó un receptor huérfano acoplado a proteínas G (GPCR) como un receptor para la MCH. La ruptura de la unión entre la MCH y el receptor de la MCH, es decir el antagonismo de la MCH, puede usarse por tanto para contrarrestar los efectos de la MCH (McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006). El documento WO2007/029847 describe derivados de piridona sustituidos aromáticos bicíclicos que son antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina. El documento WO2005/018557 da a conocer piridinas sustituidas útiles para el tratamiento de enfermedades y estados causados o agravados por la actividad TNF y/o MAP cinasa p38 no regulada. El documento EP1741703 da a conocer derivados de piridona que son antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina. El documento WO2008/086404 se refiere a indazoles sustituidos con 5-piridinona que son antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina humana.

Sumario de la invención

Se proporciona, según una realización de la invención, el compuesto A de fórmula I:



I

en la que

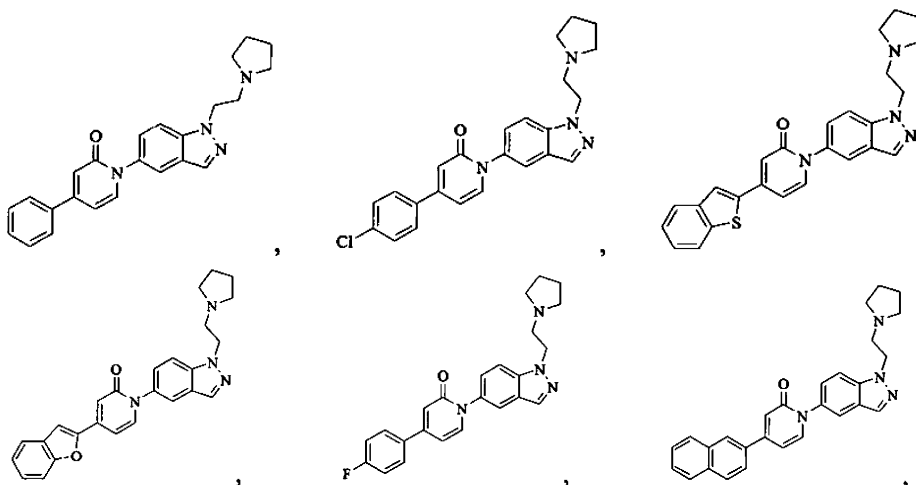
n es 0 ó 1; R es NR¹R², en el que R¹ y R² son cada uno independientemente H y alquilo opcionalmente sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente

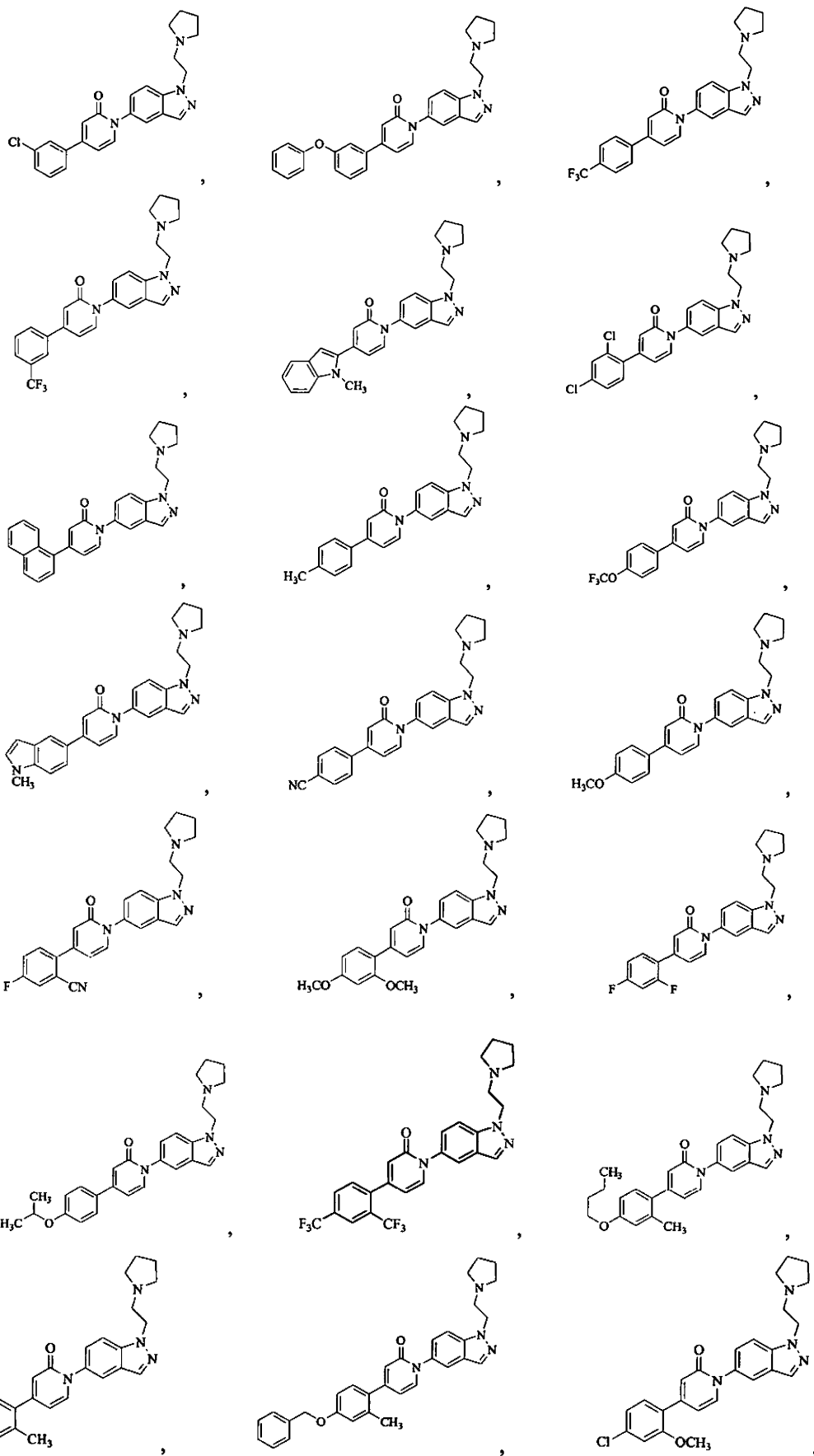
sustituido de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos además del átomo de N mostrado; R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o alquilo; o R puede combinarse con o bien R^3 o bien R^4 para formar un pirrolidin-2-ilo opcionalmente sustituido; B se selecciona de arilo, heteroarilo y cicloalquilo; R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, -OH, -O-alquilo, alquilo, halo, -CF₃ y -CN, -O-arilo, heteroarilo y heterociclilo; y R^{14} es H u -OH; y siempre que cuando n es 0, R^3 y R^4 son H y R es pirrolidin-1-ilo, entonces (a) cuando B es un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, al menos un heteroátomo de dicho heterociclo aromático monocíclico es adyacente a la posición en la que B se une al resto de piridinona, y (b) cuando B es fenilo que está sustituido en la posición 2 con metoxilo o en la posición 3 con metilo, hay al menos un sustituyente adicional en el anillo de fenilo. En algunas realizaciones, cuando n es 0, R^3 y R^4 son H y R es pirrolidin-1-ilo, entonces cuando B es un heterociclo aromático bicíclico, o bien (i) al menos un heteroátomo de dicho heterociclo aromático bicíclico es adyacente a la posición en la que B se une al resto de piridinona, o bien (ii) el anillo de dicho heterociclo aromático bicíclico que se une al resto de piridinona no contiene un heteroátomo.

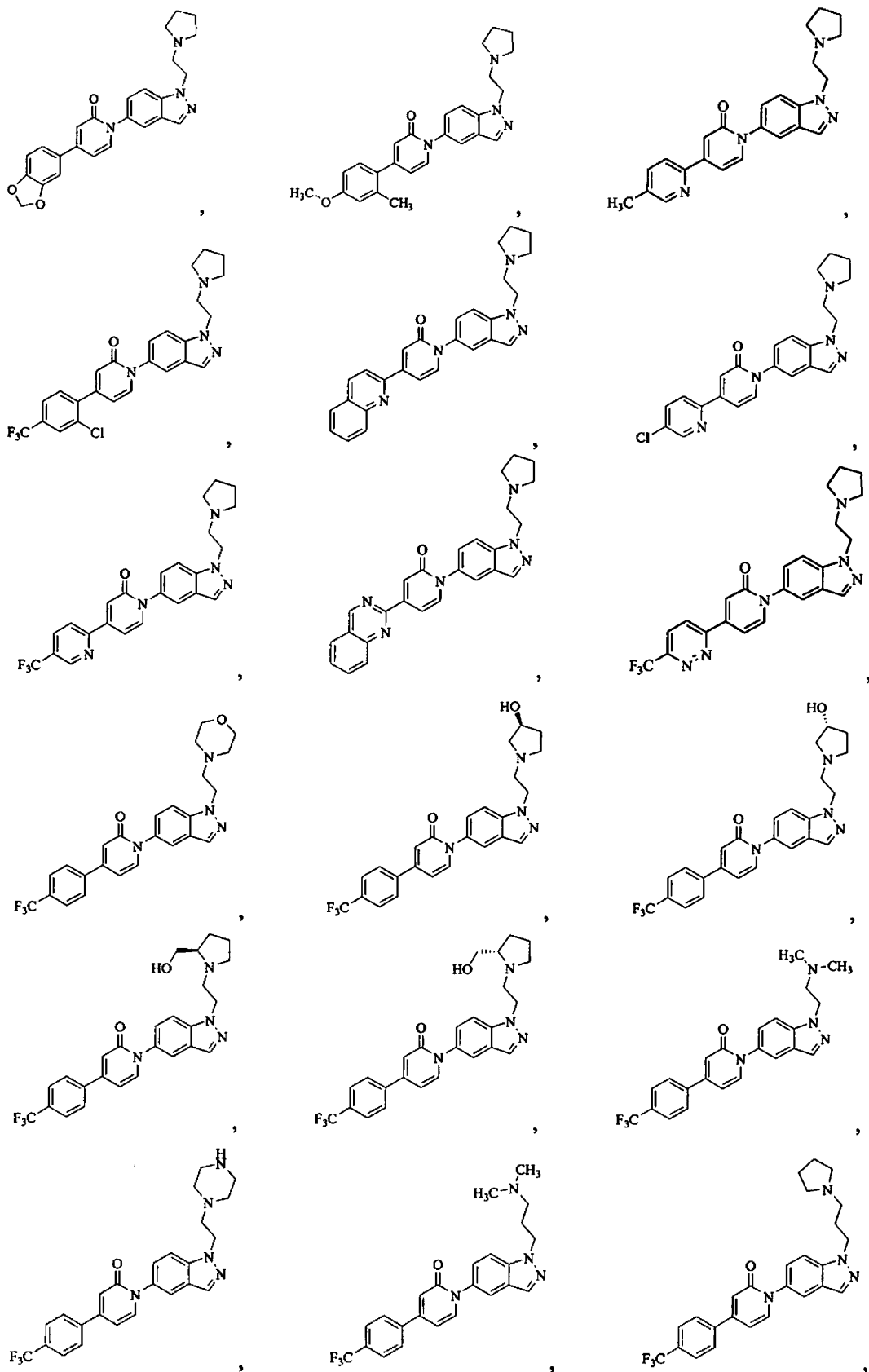
Según algunas realizaciones de la invención, R se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, dimetilamino, piperazin-1-ilo, amino y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo. En algunas realizaciones, R se selecciona de S-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, R-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, S-3-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, R-3-hidroximetilpirrolidin-1-ilo y (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo. En algunas realizaciones, R se combina con o bien R^3 o bien R^4 para formar pirrolidin-2-ilo. Según algunas realizaciones de la invención, R^3 y R^4 son ambos H. En algunas realizaciones, n es 0. En otras realizaciones, n es 1.

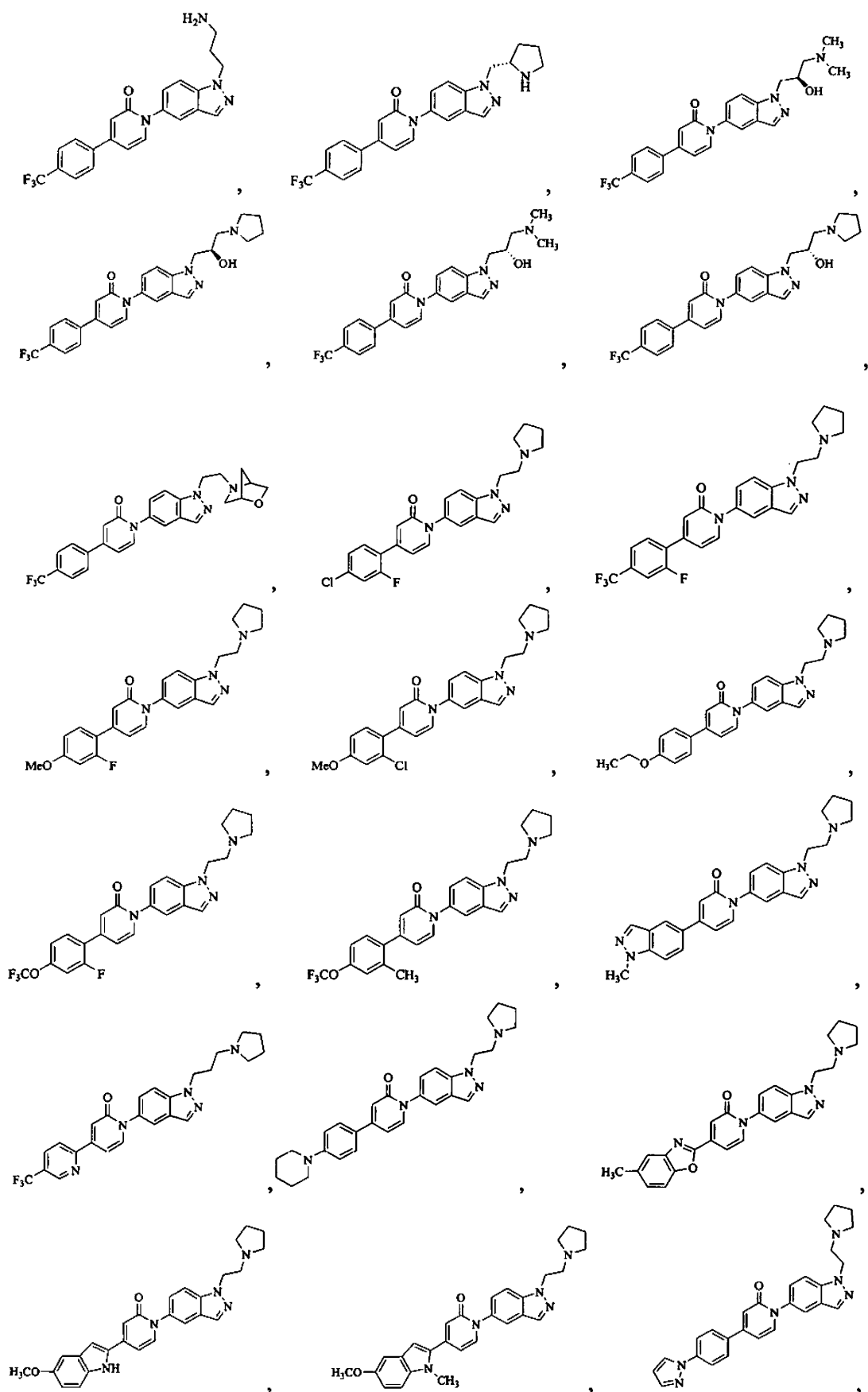
En algunas realizaciones de la invención, B es fenilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-ciano-4-fluorofenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-isopropoxifenilo, 2,4-di-trifluorometilfenilo, 4-n-butoxi-2-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-benciloxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, benzodioxol-5-ilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo y 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometil-2-fluorofenilo, 4-metoxi-2-fluorofenilo, 4-metoxi-2-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-trifluorometoxi-2-fluorofenilo y 4-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo y 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo. En otras realizaciones de la invención, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo. En algunas realizaciones de la invención, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es benzotiofeno o benzofurano. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de benzotiofen-2-ilo y benzofuran-2-ilo. En algunas realizaciones de la invención, B es indol. En algunas realizaciones, B es indol sustituido con N-alquilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 1-metilindol-2-ilo, 1-metilindol-5-ilo, 5-metoxiindol-2-ilo y 1-metil-5-metoxiindol-2-ilo. En algunas realizaciones de la invención, B es piridina. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 5-metilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo y 5-trifluorometilpiridin-2-ilo. En algunas realizaciones de la invención, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de quinolina, quinazolina y piridazina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de quinolin-2-ilo, quinazolin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridazin-3-ilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 1-metilindazol-5-ilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 5-metilbencisoxazol-2-ilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 4-metilciclohex-1-enilo. En algunas realizaciones, B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 4-metilciclohex-1-ilo.

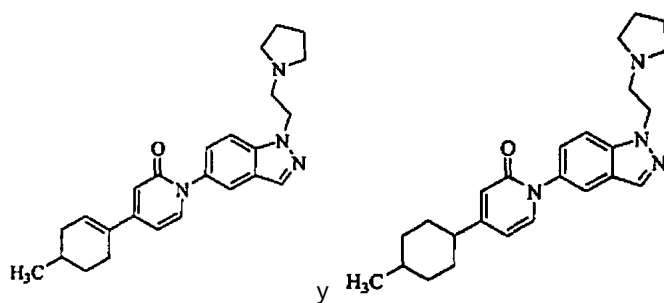
En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona de uno de las siguientes:





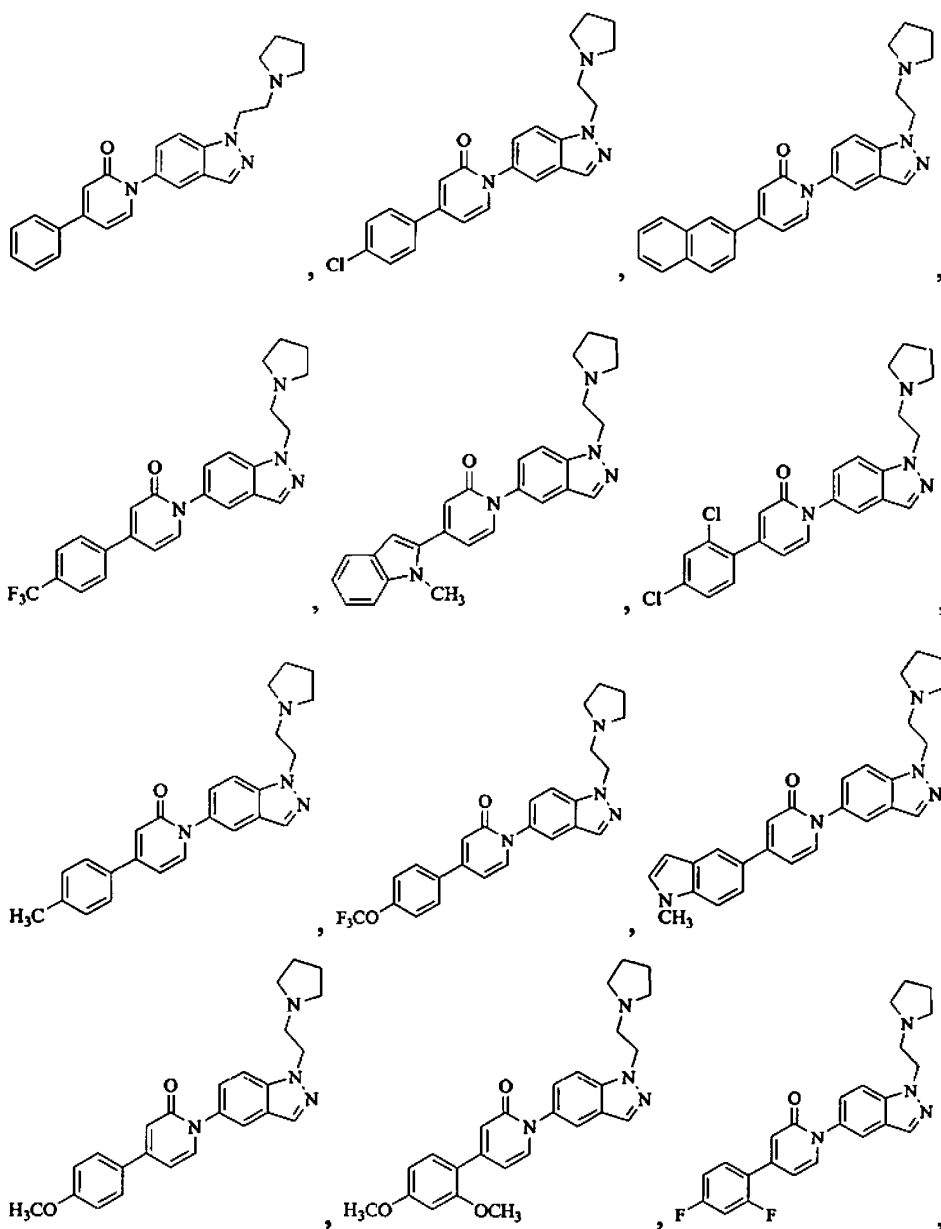




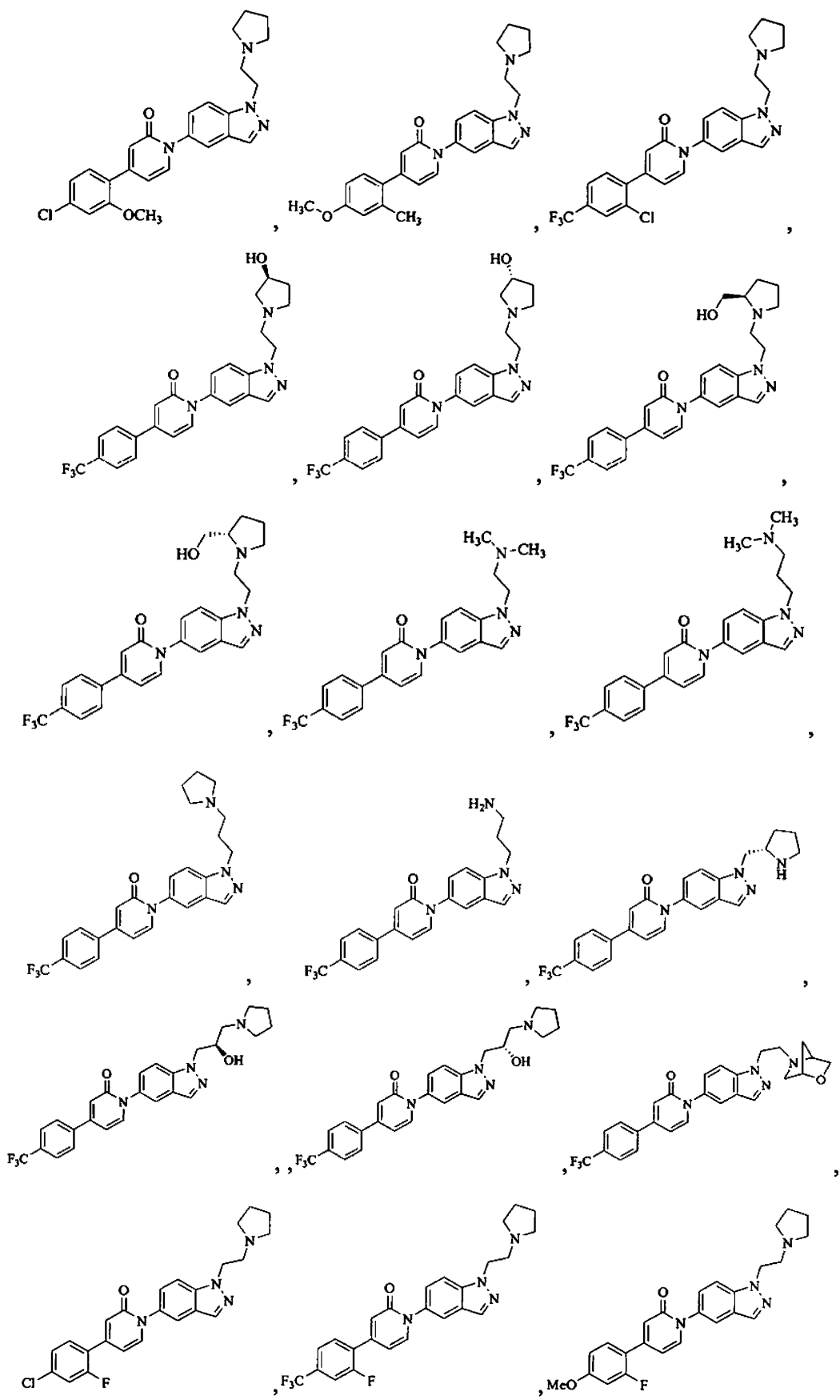


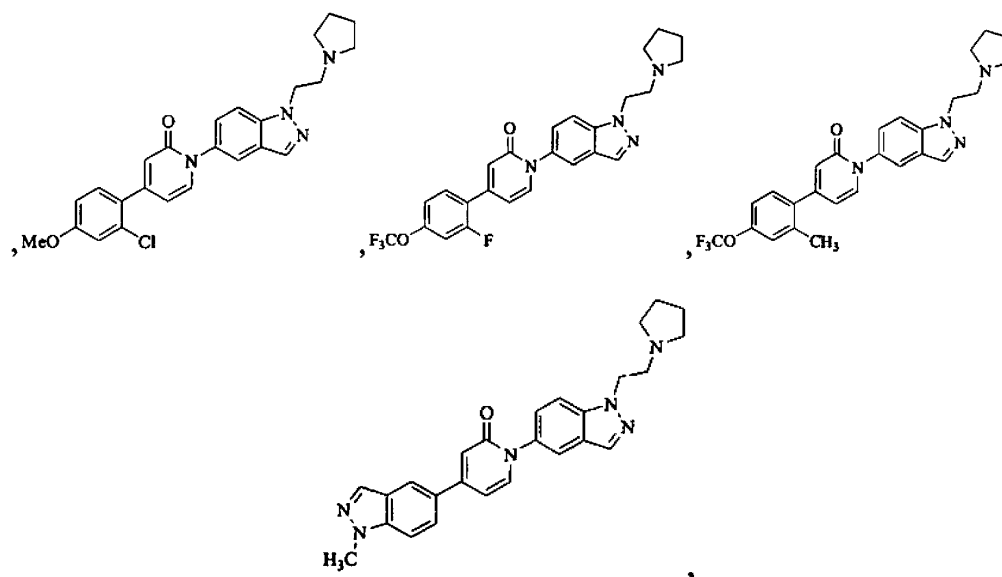
5 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En una realización de la invención, la forma de sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal de HCl.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que comprende:



10

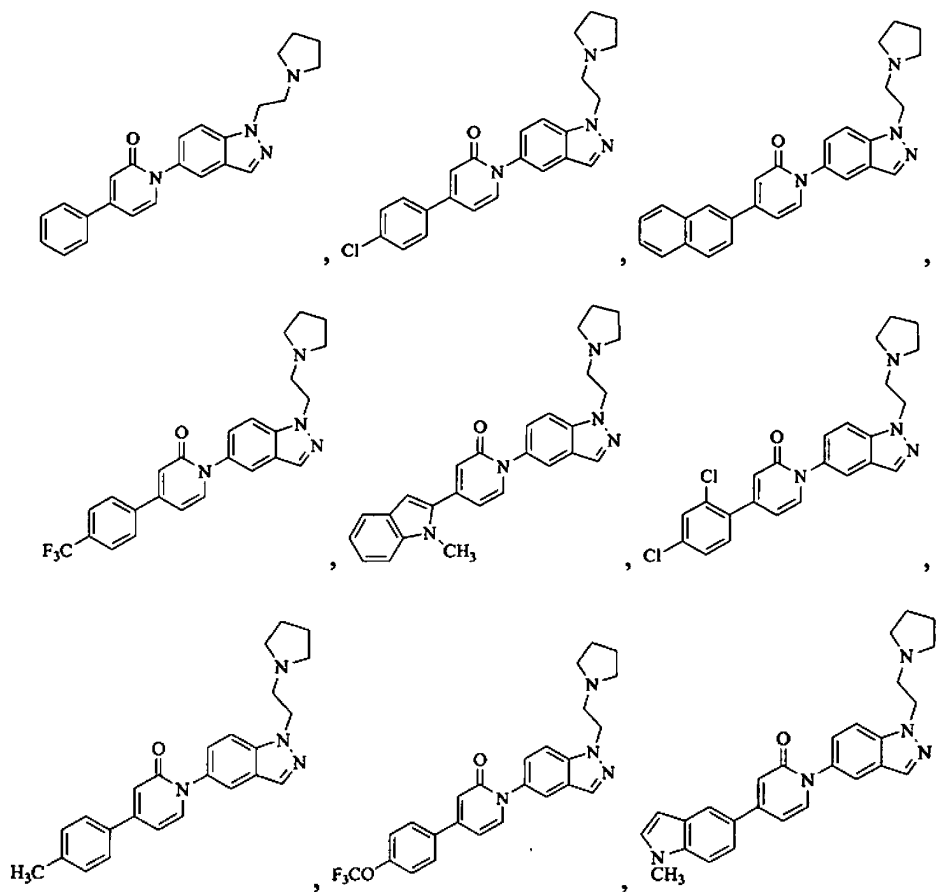


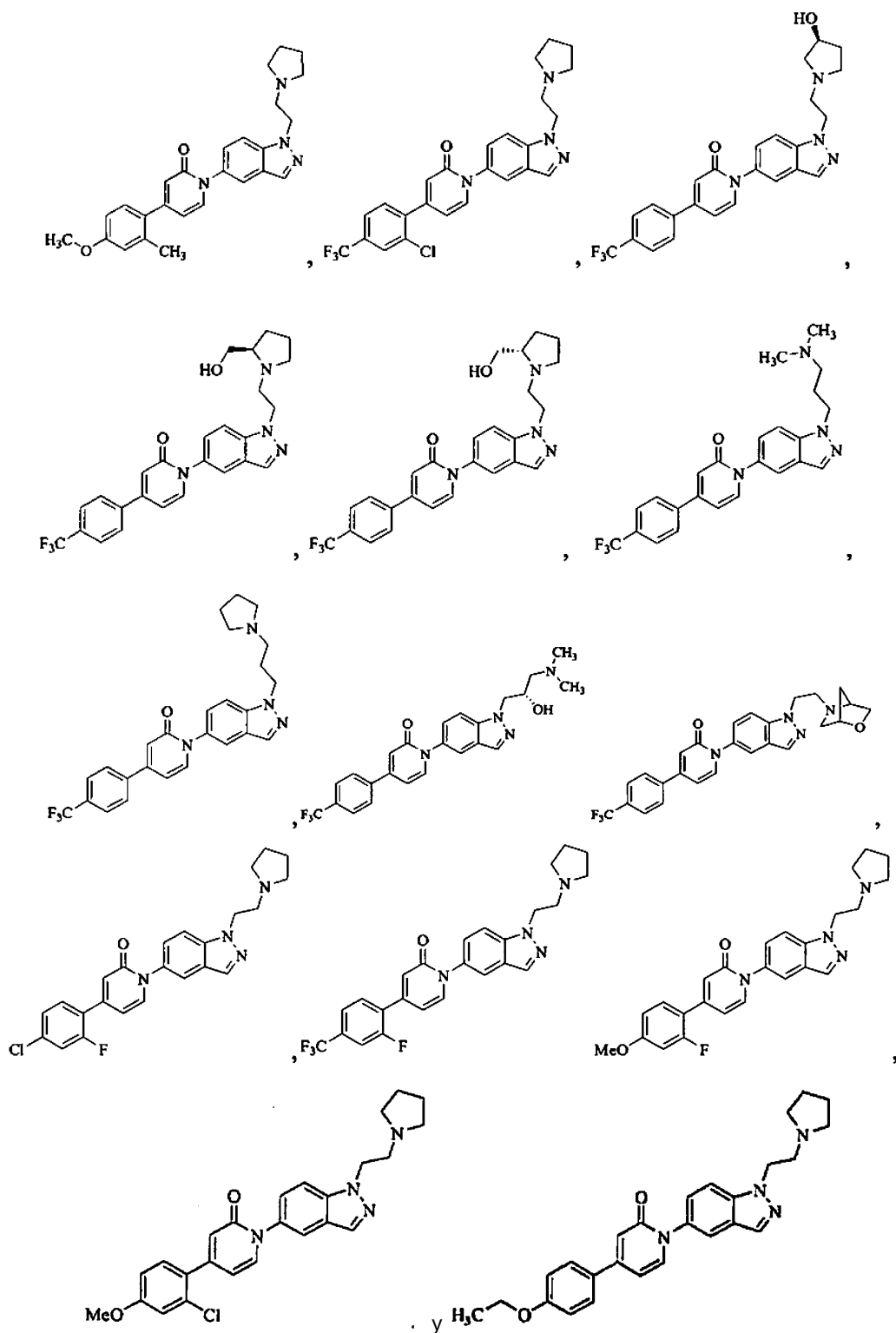


o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En una realización de la invención, la forma de sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal de HCl.

5

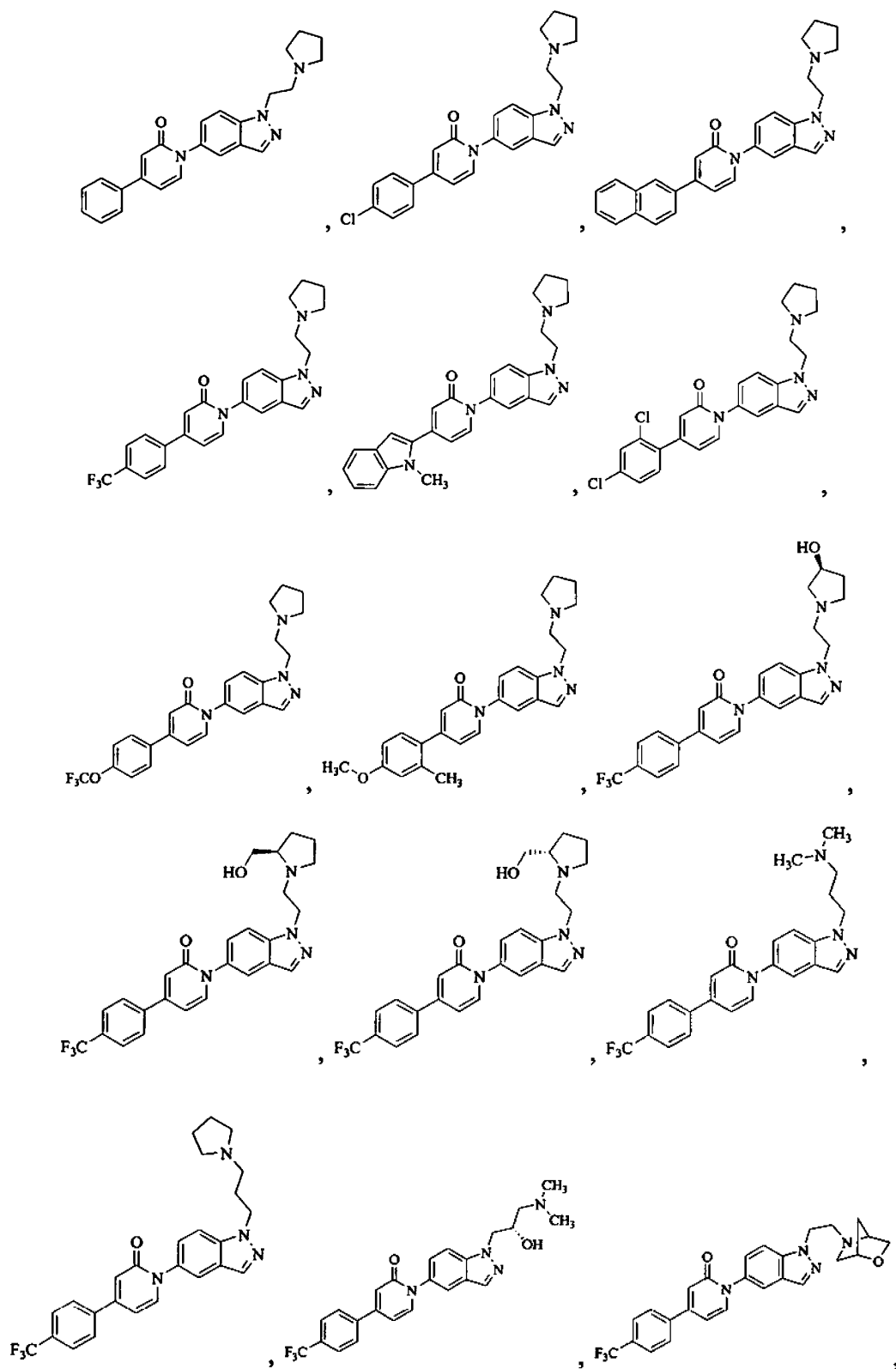
En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que comprende:

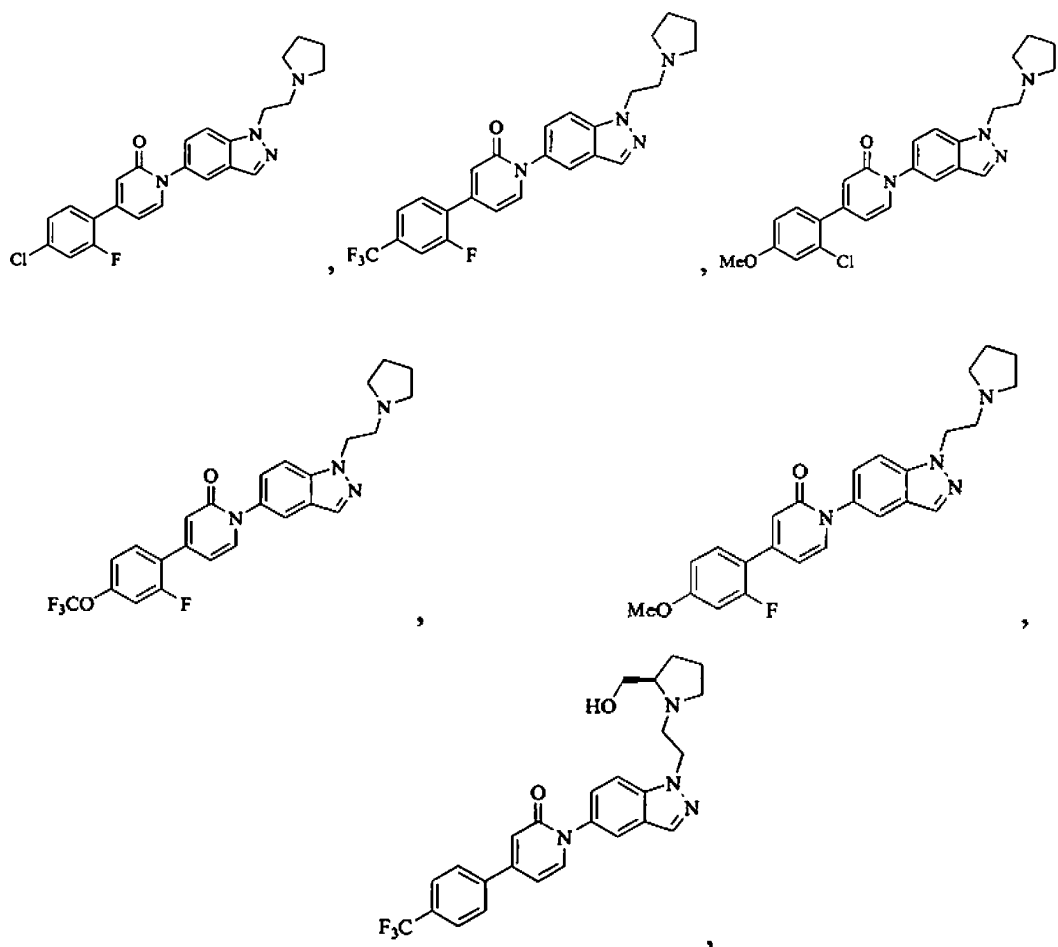




o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En una realización de la invención, la forma de sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal de HCl.

En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que comprende:





- 5 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En una realización de la invención, la forma de sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal de HCl.

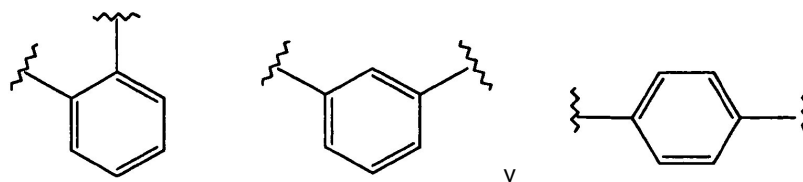
También se proporciona, según realizaciones de la invención, una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe en el presente documento, y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente
10 aceptable para los mismos.

Definiciones

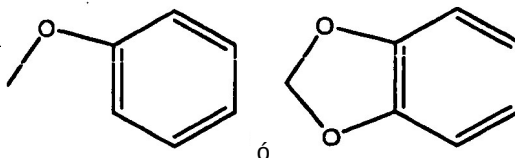
15 En toda esta memoria descriptiva, los términos y sustituyentes conservan sus definiciones.

Alquilo pretende incluir estructuras hidrocarbonadas lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. Cuando no se limita de otro modo, el término se refiere a alquilo de 20 carbonos o menos. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y s- y t-butilo. Cicloalquilo es un subgrupo de alquilo e incluye grupos hidrocarbonados
20 cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y adamantilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propenilo, c-butenilo, c-pentenilo y c-hexenilo.

Hidrocarburo C₁ a C₂₀ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀) incluye alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, canforilo y naftiletilo. El término "fenileno" se refiere a residuos orto, meta o para de
25 fórmulas:



Alcoxi o alcoilo se refiere a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclopropiloxilo y ciclohexiloxilo. Alcoilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. Para los propósitos de la presente solicitud de patente, alcoilo también incluye metilendioxilo y etilendioxilo en los que cada átomo de oxígeno se une al átomo, cadena o anillo del que el grupo metilendioxilo o etilendioxilo está colgante de modo que se forme un anillo. Por tanto, por ejemplo, fenilo sustituido con alcoilo puede ser, por ejemplo,



Oxaalquilo se refiere a residuos de alquilo en los que uno o más carbonos (y sus hidrógenos asociados) se han reemplazado por oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxipropoxilo y 3,6,9-trioxadecilo. El término oxaalquilo se pretende que sea tal como se entiende en la técnica [véase Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, publicado por la American Chemical Society, párrafo 196, pero sin la restricción del párrafo 127(a)], es decir se refiere a compuestos en los que el oxígeno se une mediante un enlace sencillo a sus átomos adyacentes (formando enlaces éter). Del mismo modo, tiaalquilo y azaalquilo se refieren a residuos de alquilo en los que uno o más carbonos se han reemplazado por azufre o nitrógeno, respectivamente. Los ejemplos incluyen etilaminoetilo y metiltiopropilo.

Acilo se refiere a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturada, insaturada y aromática y combinaciones de las mismas, unidos a la estructura original a través de una funcionalidad carbonilo. Uno o más carbonos en el residuo acilo pueden reemplazarse por nitrógeno, oxígeno o azufre siempre que el punto de unión al compuesto original permanezca en el carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benzoílo y benciloxicarbonilo. Acilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

Arilo y heteroarilo se refieren a anillos aromáticos o heteroaromáticos, respectivamente, como sustituyentes. Heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, N o S. Ambos se refieren a anillos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, anillos aromáticos o heteroaromáticos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y anillos aromáticos o heteroaromáticos tricíclicos de 13 ó 14 miembros. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

Arilalquilo significa un residuo de alquilo unido a un anillo de arilo. Ejemplos son bencilo y fenetilo.

Alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicilo etc. sustituido, se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo, o heterocicilo en el que hasta tres átomos de H en cada residuo se reemplazan por alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoilo inferior, carboxilo, carboalcoilo (también denominado alcocicarbonilo), carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxilo, benciloxilo o heteroariloxilo.

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

El término "profármaco" significa un compuesto que se vuelve más activo *in vivo*. Comúnmente, la conversión de profármaco a fármaco se produce mediante procesos enzimáticos en el hígado o la sangre del mamífero. Muchos de los compuestos de la invención pueden modificarse químicamente sin absorción en la circulación sistémica, y en esos casos, la activación *in vivo* puede producirse por acción química (como en la escisión catalizada por ácido en el estómago) o a través de la intermediación de enzimas y microflora en el tracto gastrointestinal GI.

En la caracterización de algunos de los sustituyentes, se cita que ciertos sustituyentes pueden combinarse para formar anillos. A menos que se establezca lo contrario, se pretende que dichos anillos puedan presentar diversos grados de insaturación (de completamente saturado a completamente insaturado), puedan incluir heteroátomos y puedan estar sustituidos con alcoilo o alquilo inferior.

Se reconocerá que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, los compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor, yodo y cloro incluyen ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos que contienen estos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta

invención. Generalmente pueden prepararse los compuestos radiomarcados descritos en el presente documento y profármacos de los mismos mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Convenientemente, tales compuestos radiomarcados pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los ejemplos y esquemas sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo no radiomarcado.

Los términos “métodos de tratamiento o prevención” significan la mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con trastornos lipídicos. El término “prevenir” tal como se usa en el presente documento se refiere a administrar un medicamento de antemano para impedir o reducir un episodio agudo o, en el caso de un estado crónico para disminuir la probabilidad o gravedad del estado. El experto en la técnica médica (a la que se refieren las reivindicaciones del presente método) reconoce que el término “prevenir” no es un término absoluto. En la técnica médica, se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un estado, y este es el sentido pretendido en las reivindicaciones del solicitante. Tal como se usa en el presente documento, la referencia a “tratamiento” de un paciente pretende incluir la profilaxis.

En toda esta solicitud, se hace referencia a diversa bibliografía. Cada una de las patentes, solicitudes de patente, publicaciones de patente y referencias mencionadas en el presente documento se incorpora como referencia por el presente documento en su totalidad.

El término “mamífero” se usa en su sentido del diccionario. El término “mamífero” incluye, por ejemplo, ratones, hámsteres, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras, y caballos, monos, perros (por ejemplo, *Canis familiaris*), gatos, conejos, cobayas y primates, incluyendo seres humanos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral puede definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, así como mezclas de los mismos, incluyendo formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S), (-) y (+) o (D) y (L) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también pretenden estar incluidas.

Tal como se usa en el presente documento, y como entendería el experto en la técnica, la cita de “un compuesto” pretende incluir sales, solvatos y complejos de inclusión de ese compuesto así como cualquier forma estereoisomérica, o una mezcla de cualquiera de tales formas de ese compuesto en cualquier razón. Por tanto, según algunas realizaciones de la invención, un compuesto tal como se describe en el presente documento, incluyendo en los contextos de las composiciones farmacéuticas, los métodos de tratamiento, y los compuestos *per se*, se proporciona como la forma de sal. Según algunas realizaciones de la invención, la sal es una sal de clorhidrato.

El término “exceso enantiomérico” se conoce bien en la técnica y está definido por una resolución de $a + b$ como

$$e.e._a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

El término “exceso enantiomérico” se refiere al término más antiguo de “pureza óptica” en el que ambos son mediciones del mismo fenómeno. El valor de e.e. será un número desde 0 hasta 100, siendo cero racémico siendo 100 un enantiómero individual, puro. Un compuesto que en el pasado podría haberse denominado ópticamente puro en el 98% se describe ahora con más precisión como del 96% de e.e.; en otras palabras, un 90% de e.e. refleja la presencia del 95% de un enantiómero y el 5% del otro en el material en cuestión.

La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en el presente documento se selecciona solo por conveniencia y no se pretende designar una configuración particular; por tanto un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como E puede ser Z, E, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Aparece terminología relacionada con proteger, “desproteger” funcionalidades y funcionalidades “protegidas” en toda esta solicitud. Tal terminología se entiende por los expertos en la técnica y se usa en el contexto de procesos que implican el tratamiento secuencial con una serie de reactivos: en ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se usa para enmascarar una funcionalidad durante una etapa de proceso en la que en otro caso reaccionaría, pero en la que la reacción es indeseable. El grupo protector impide la reacción en esa etapa, pero puede eliminarse posteriormente para exponer la funcionalidad original. La eliminación o “desprotección” se produce después de que se complete la reacción o reacciones en las que la funcionalidad interferiría. Por tanto, cuando se

especifica una secuencia de reactivos, como se hace en los procesos de la invención, el experto en la técnica puede prever rápidamente aquellos grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Se describen grupos adecuados para tal fin en libros de texto habituales en el campo de la química, tales como Protective Groups in Organic Synthesis por T.W. Greene [John Wiley & Sons, Nueva York, 1991]. Se presta una atención particular a los capítulos titulados "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols" (páginas 10-86).

Los abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Aparece una lista exhaustiva de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (es decir, expertos en la técnica) en el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry. La lista, que normalmente se presenta en una tabla titulada "Standard List of Abbreviations".

Aunque puede ser posible administrar los compuestos de fórmula I como el producto químico de partida, será preferible a menudo presentarlos como parte de una composición farmacéutica. Según una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente del mismo y opcionalmente uno o más de otros componentes terapéuticos. El/los portador(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Además, cuando se hace referencia en una reivindicación independiente a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se entenderá que las reivindicaciones que dependen de esa reivindicación independiente que se refieren a dicho compuesto también incluyen sales farmacéuticamente aceptables del compuesto, incluso si no se hace una referencia explícita a las sales en la reivindicación dependiente.

Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La vía más adecuada puede depender del estado y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo ("principio activo") con el portador, que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, cachets o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto pulverulento humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse de modo que proporcionen la liberación sostenida, retardada o controlada del principio activo en los mismos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir "un portador inerte farmacéuticamente aceptable", y esta expresión pretende incluir uno o más excipientes inertes, incluyendo almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Si se desea, las dosificaciones en comprimidos de las composiciones dadas a conocer pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas, el "portador farmacéuticamente aceptable" también abarca medios de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir opcionalmente otros componentes terapéuticos, agentes antiaglomerantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, aromas, desecantes, plastificantes y tintes. Cualquiera de tales componentes opcionales debe ser compatible con el compuesto de fórmula I para garantizar la estabilidad de la formulación. La composición puede contener otros aditivos según sea necesario, incluyendo por ejemplo lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, rafinosa, maltitol, melecitosa, estaquiosa, lactitol, palatinita, almidón, xilitol, manitol, mioinositol, e hidratos de los mismos, y aminoácidos, por ejemplo alanina, glicina y betaína, y péptidos y proteínas, por ejemplo albúmina.

Los ejemplos de excipientes para uso como portadores farmacéuticamente aceptables y portadores inertes farmacéuticamente aceptables y los componentes adicionales mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, agentes antimicrobianos y agentes de recubrimiento.

El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de desde 0,005 mg hasta 10 g/día por vía oral. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades diferenciadas pueden contener convenientemente una cantidad de compuesto de fórmula I que es efectiva a tal dosificación o como un múltiplo de

la misma, por ejemplo, conteniendo las unidades de 5 mg a 500 mg, normalmente de aproximadamente 10 mg a 200 mg. La cantidad precisa del compuesto administrada a un paciente será responsabilidad del médico que le atiende. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de varios factores, incluyendo la edad y el sexo del paciente, el trastorno preciso que esté tratándose y su gravedad.

Una unidad de dosificación (por ejemplo, una unidad de dosificación oral) puede incluir desde, por ejemplo, 1 hasta 30 mg, 1 hasta 40 mg, 1 hasta 100 mg, 1 hasta 300 mg, 1 hasta 500 mg, 2 hasta 500 mg, 3 hasta 100 mg, 5 hasta 20 mg, 5 hasta 100 mg (por ejemplo 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg) de un compuesto descrito en el presente documento.

Para información adicional acerca de las composiciones farmacéuticas y su formulación, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, 2000.

Los agentes pueden administrarse, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intraperitoneal, por vía tópica, sublingual, intraarticular (en las articulaciones), intradérmica, bucal, oftálmica (incluyendo intraocular), intranasal (incluyendo usando una cánula), o por otras vías. Los agentes pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, como un comprimido o cachet que contiene una cantidad predeterminada del principio activo, gel, microgránulo, pasta, jarabe, bolo, electuario, suspensión espesa, cápsula, polvo, gránulos, como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, mediante una formulación micelar (véase, por ejemplo, el documento WO 97/11682) mediante una formulación liposomal (véanse, por ejemplo, los documentos EP 736299, WO 99/59550 y WO 97/13500), mediante las formulaciones descritas en el documento WO 03/094886 o en alguna otra forma. Los agentes también pueden administrarse por vía transdérmica (es decir, mediante parches tipo depósito o tipo matriz, microagujas, poración térmica, agujas hipodérmicas, iontoforesis, electroporación, ultrasonidos u otras formas de sonoforesis, inyección por chorro, o una combinación de cualquiera de los métodos anteriores (Prausnitz *et al.* 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115)). Los agentes pueden administrarse localmente, por ejemplo, en el sitio de la lesión hasta un vaso sanguíneo lesionado. Los agentes pueden recubrirse en una endoprótesis. Los agentes pueden administrarse usando técnicas de inyección de partículas transdérmicas a alta velocidad usando la formulación de partículas de hidrogel descrita en el documento U.S. 20020061336. Se describen formulaciones de partículas adicionales en los documentos WO 00/45792, WO 00/53160 y WO 02/19989. Puede encontrarse un ejemplo de una formulación transdérmica que contiene emplastro y el promotor de la absorción dimetilisorbida en el documento WO 89/04179. El documento WO 96/11705 proporciona formulaciones adecuadas para la administración transdérmica. Los agentes pueden administrarse en forma de un supositorio o mediante otros medios vaginales o rectales. Los agentes pueden administrarse en una formulación transmembrana tal como se describe en el documento WO 90/07923. Los agentes pueden administrarse de manera no invasiva mediante las partículas deshidratadas descritas en el documento U.S. 6.485.706. El agente puede administrarse en una formulación de fármaco con recubrimiento entérico tal como se describe en el documento WO 02/49621. Los agentes pueden administrarse por vía intranasal usando la formulación descrita en el documento U.S. 5.179.079. Se describen formulaciones adecuadas para inyección parenteral en el documento WO 00/62759. Los agentes pueden administrarse usando la formulación de caseína descrita en los documentos U.S. 20030206939 y WO 00/06108. Los agentes pueden administrarse usando formulaciones particuladas descritas en el documento U.S. 20020034536.

Los agentes, solos o en combinación con componentes adecuados, pueden administrarse por vía pulmonar utilizando varias técnicas que incluyen pero no se limitan a instilación intratraqueal (administración de la disolución en los pulmones mediante jeringa), las formulaciones intratraqueales también pueden incluir tensioactivos que incluyen pero no se limitan a sales biliares y los descritos en el documento U.S. 6.524.557 y las referencias en ese documento. Los tensioactivos descritos en el documento U.S. 6.524.557, por ejemplo, una sal de ácido graso C₈-C₁₆, una sal biliar, un fosfolípido o alquilsacárido son ventajosos porque algunos de ellos supuestamente también potencian la absorción del compuesto en la formulación. En la invención también son adecuadas las formulaciones de polvo seco que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto activo mezclado con un portador apropiado y adaptado para su uso en relación con un inhalador de polvo seco. Los potenciadores de la absorción que pueden añadirse a formulaciones de polvo seco de la presente invención incluyen los descritos en el documento U.S. n.º 6.632.456. El documento WO 02/080884 describe nuevos métodos para la modificación de superficie de polvos. Las formulaciones en aerosol pueden incluir los documentos U.S. 5.230.884, U.S. 5.292.499, WO 01/78694, WO 01/78696, U.S. 2003019437, U.S. 20030165436 y WO 96/40089 (que incluye aceite vegetal). Se describen formulaciones de liberación sostenida adecuadas para inhalación en los documentos U.S. 20010036481A1, 20030232019A1 y U.S. 20040018243A1 así como en los documentos WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080 y WO 03/079885. Se describen formulaciones pulmonares que contienen micropartículas se describen en los documentos WO 03/015750, U.S. 20030008013 y WO 00/00176. Se describen formulaciones pulmonares que contienen polvo en estado vítreo estable en los documentos U.S. 20020141945 y U.S. 6.309.671. Se describen otras formulaciones en aerosol en los documentos EP 1338272A1 WO90/09781, U.S. 5.348.730, U.S. 6.436.367, WO 91/04011 y U.S. 6.294.153 y el documento U.S. 6.290.987 describe una formulación basada en liposomas que puede administrarse mediante aerosol u otros medios. Se describen formulaciones en polvo para

inhalación en los documentos U.S. 20030053960 y WO 01/60341. Los agentes pueden administrarse por vía intranasal tal como se describe en el documento U.S. 20010038824.

Las disoluciones de medicamento en disolución salina tamponada y vehículos similares se emplean comúnmente para generar un aerosol en un nebulizador. Los nebulizadores sencillos funcionan según el principio de Bernoulli y emplean una corriente de aire u oxígeno para generar las partículas pulverizadas. Los nebulizadores más complejos emplean ultrasonidos para crear las partículas pulverizadas. Ambos tipos se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto de farmacia habituales tales como American Pharmacy de Sprowls and The Science and Practice of Pharmacy de Remington. Otros dispositivos para la generación de aerosoles emplean gases comprimidos, normalmente hidrofluorocarbonos y clorofluorocarbonos, que se mezclan con el medicamento y cualquier excipiente necesario en un recipiente presurizado, estos dispositivos se describen asimismo en libros de texto estándar habituales como Sprowls y Remington.

El agente puede incorporarse en un liposoma para mejorar la semivida. El agente también puede conjugarse a cadenas de polietilenglicol (PEG). Pueden encontrarse métodos para pegilación y formulaciones adicionales que contienen conjugados de PEG (es decir, hidrogeles basados en PEG, liposomas modificados con PEG) en Harris y Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221 y las referencias en ese documento. El agente puede administrarse mediante un vehículo de administración nanocoleado o cooleado (Biodelivery Sciences International). Los agentes pueden administrarse por vía transmucosa (es decir, a través de una superficie mucosa tal como la vagina, el ojo o la nariz) usando formulaciones tales como las descritas en el documento U.S. 5.204.108. Los agentes pueden formularse en microcápsulas tal como se describe en el documento WO 88//01165. El agente puede administrarse por vía intraoral usando las formulaciones descritas en los documentos U.S. 20020055496, WO 00/47203 y U.S. 6.495.120. El agente puede administrarse usando formulaciones de nanoemulsión descritas en el documento WO 01/91728A2.

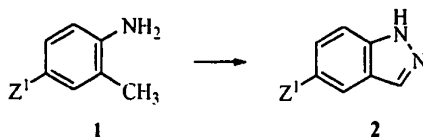
La tabla 1 enumera compuestos representativos de realizaciones de la invención.

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula 1 mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción generales tal como se describe, por ejemplo, a continuación, o mediante modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que se conocen en sí mismas, pero que no se mencionan en el presente documento.

A continuación se presentan procesos para la obtención de compuestos de fórmula I. Otros compuestos de fórmula I pueden prepararse de manera análoga a aquéllos cuya síntesis se ejemplifica en el presente documento. Los procedimientos a continuación ilustran tales métodos. Además, aunque las síntesis representadas en el presente documento pueden dar como resultado la preparación de enantiómeros que tienen una estereoquímica particular, están incluidos dentro del alcance de la presente invención compuestos de fórmula I en cualquier forma estereoisomérica, y la preparación de los compuestos de fórmula I en otras formas estereoisoméricas distintas de las representadas en el presente documento sería obvia para un experto en las técnicas químicas basándose en los procedimientos presentados en el presente documento.

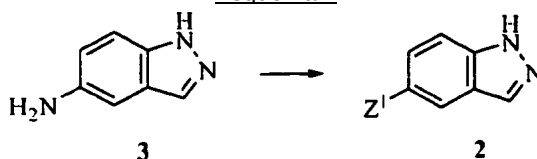
Métodos sintéticos

Esquema 1



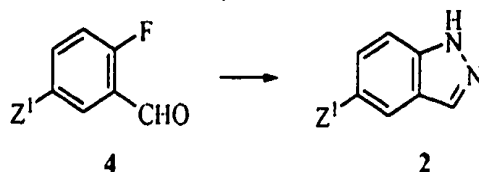
Pueden prepararse compuestos de fórmula 2 (en la que Z¹ es cloro, bromo o yodo) tratando los compuestos de fórmula 1 con NaNO₂ en ácido acético a temperatura ambiente.

Esquema 2



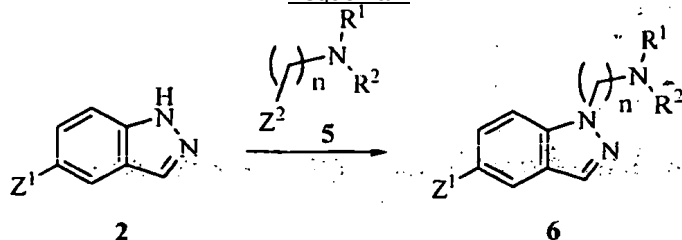
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula 2 mediante el tratamiento de aminosindazoles 3 con NaNO₂ y haluro de cobre.

Esquema 3



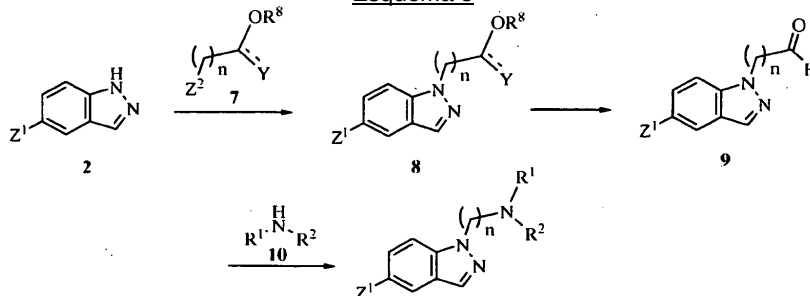
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula 2 mediante el tratamiento de aldehídos 4 con hidracina en condiciones de calentamiento.

Esquema 4



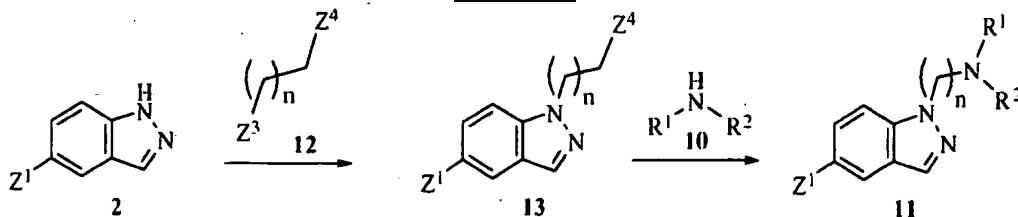
Pueden tratarse compuestos de fórmula 2 con base y compuestos de fórmula 5 (en la que Z^2 = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; $n = 2$ ó 3) en condiciones de temperatura ambiental o calentamiento para dar compuestos de fórmula 6. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de sodio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo y tetrahidrofurano (THF).

Esquema 5



Alternativamente, pueden tratarse compuestos de fórmula 2 con base y compuestos de fórmula 7 (en la que Z^2 = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; $Y = O$, OR^8 o H ; R^3 = un grupo alquilo, H o un grupo protector tal como terc-butildimetilsililo; R^9 = alquilo; $n = 1$ ó 2) en condiciones de temperatura ambiental o calentamiento para dar compuestos de fórmula 8. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. En el caso en el que $Y=OR^9$, pueden tratarse compuestos de fórmula 8 en condiciones de reacción ácidas para proporcionar compuestos de fórmula 9. En el caso en el que $Y = H$ y R^8 = un grupo protector, los compuestos de fórmula 8 pueden tratarse en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar compuestos de fórmula 8 en la que $R^8 = H$. En el caso en el que $Y = H$ y $R^8 = H$, pueden tratarse compuestos de fórmula 8 con un agente oxidante tal como peryodano de Dess-Martin o cloruro de oxalilo y DMSO para dar compuestos de fórmula 9. El tratamiento de compuestos 9 con aminas 10 y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o complejo de picolina-borano puede proporcionar compuestos de fórmula 11.

Esquema 6

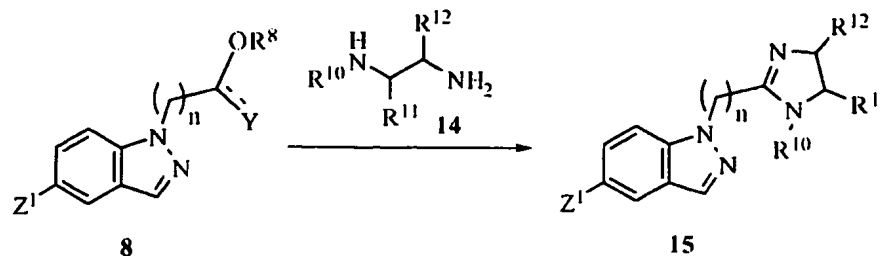


Alternativamente, el compuesto 2 puede tratarse con base y compuestos de fórmula 12 (en la que $n = 1$ ó 2 y Z^3 y Z^4 = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares) en condiciones de temperatura ambiental o calentamiento para dar compuestos de fórmula 13. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de

cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El tratamiento de compuestos de fórmula 13 con aminas 10 en condiciones de temperatura ambiental o calentamiento puede proporcionar compuestos de fórmula 11 en la que $n = 2$ ó 3.

5

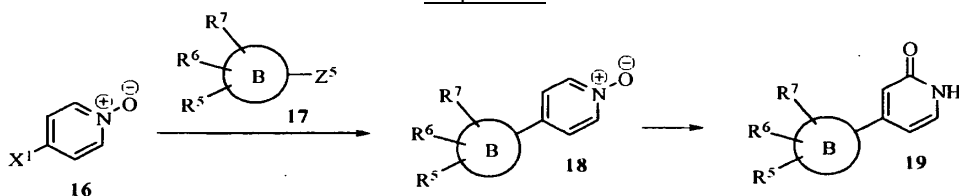
Esquema 7



Además, en el caso en el que $Y = O$ y $R^8 =$ alquilo, pueden tratarse compuestos de fórmula 8 con diaminas 14 (en las que R^{10} , R^{11} , R^{12} son cada uno independientemente H o alquilo) y trimetilaluminio para proporcionar compuestos de fórmula 15.

10

Esquema 8

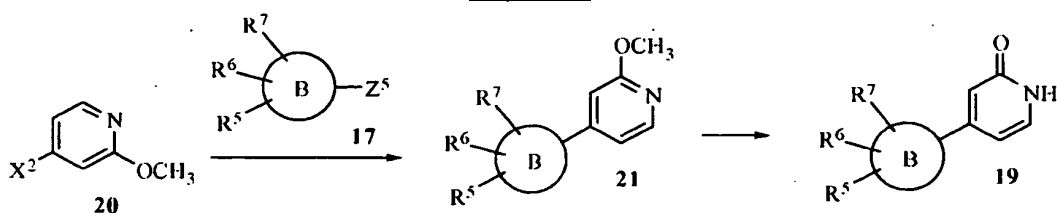


15

Pueden prepararse compuestos de fórmula 19 mediante el tratamiento de compuestos de fórmula 16 (en la que X^1 es cloro, bromo o yodo) con compuestos de fórmula 17 (en la que $Z^5 = B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 o similares y $R^{13} =$ alquilo), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio para dar compuestos de fórmula 18. A su vez, pueden tratarse compuestos de fórmula 18 con anhídrido acético en condiciones de calentamiento seguido por metanol y agua o metanol e hidróxido de sodio en condiciones de ambiente a calentamiento para proporcionar compuestos de fórmula 19.

20

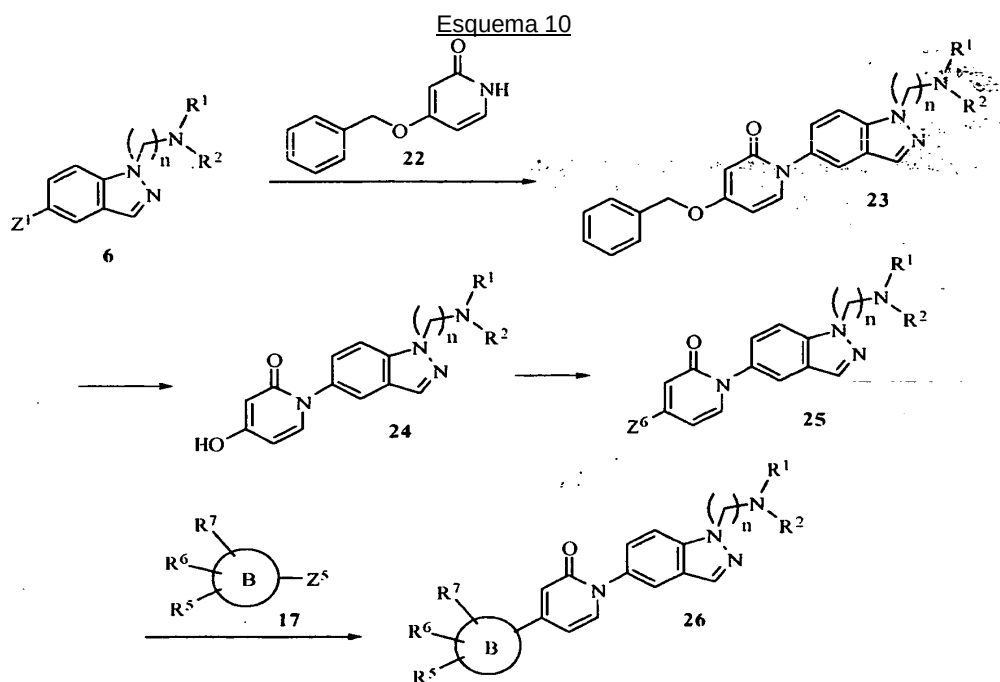
Esquema 9



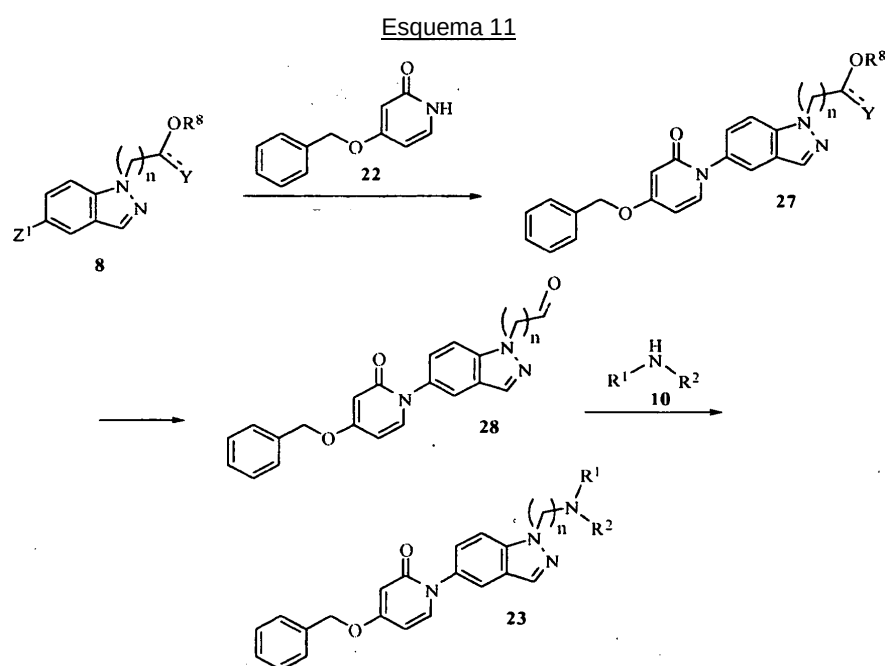
25

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula 19 mediante el tratamiento de compuestos de fórmula 20 (en la que X^2 es cloro, bromo o yodo) con compuestos de fórmula 17 (en la que Z^5 es $B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 o similares y $R^{13} =$ alquilo), un catalizador tal como paladio (0) y una base tal como carbonato de potasio para dar compuestos de fórmula 21. A su vez, pueden calentarse compuestos de fórmula 21 en condiciones ácidas para proporcionar compuestos de fórmula 19.

30

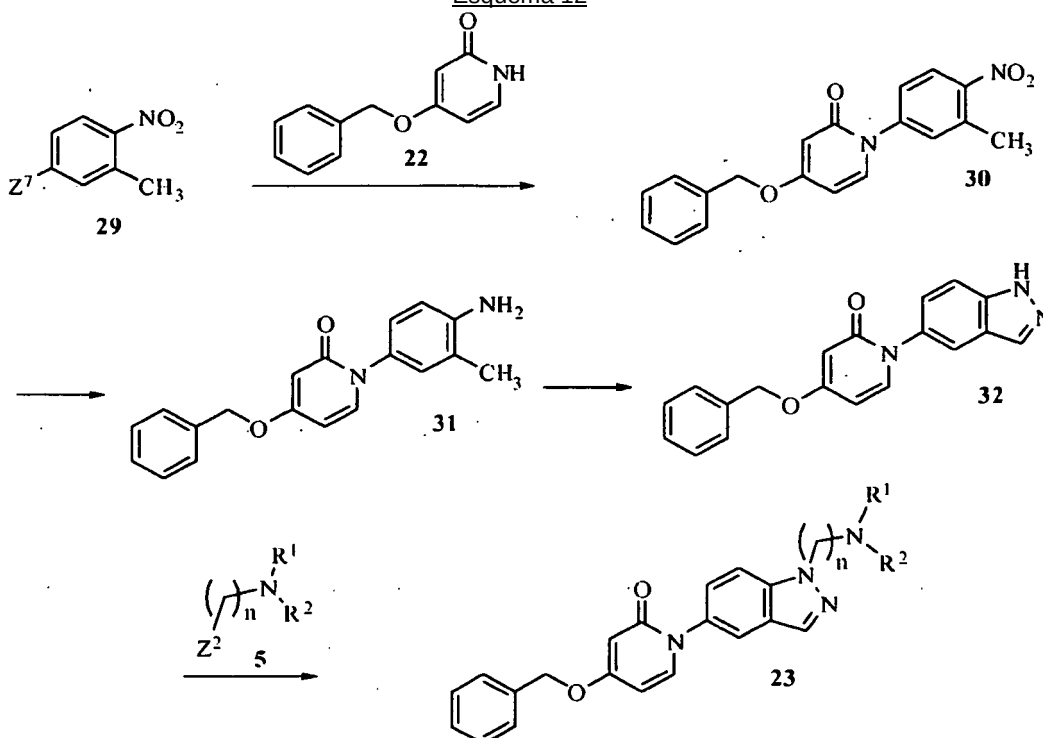


- 5 Pueden tratarse compuestos de fórmula 6 en condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano u 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona para dar compuestos de fórmula 23, A su vez, pueden tratarse compuestos de fórmula 23 con hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono para proporcionar compuestos de fórmula 24. El grupo hidroxilo en los compuestos de fórmula 24 puede convertirse en un grupo activante apropiado para dar compuestos de fórmula 25. En el caso en el que Z^6 es triflato, pueden tratarse compuestos de fórmula 24 con anhídrido trifluorometilsulfónico o N-fenil-trifluorometanosulfonamida y una base tal como piridina o bis(trimetilsilil)amido de litio en condiciones de enfriamiento para dar compuestos de fórmula 25. En el caso en el que Z^6 es trialquilestannano, pueden tratarse compuestos de fórmula 25 (en la que Z^6 es triflato) con hexaalquildiestaño y paladio (0) en condiciones de calentamiento para dar compuestos de fórmula 25, en la que Z^6 es trialquilestannano. El tratamiento de compuestos de fórmula 25 con compuestos de fórmula 17 (en la que Z^5 = grupo activante compatible apropiado, tal como $B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 , halógeno o similares y R^{13} = alquilo), un catalizador tal como paladio (0), y una base tal como carbonato de potasio en condiciones de calentamiento puede proporcionar compuestos de fórmula 26.



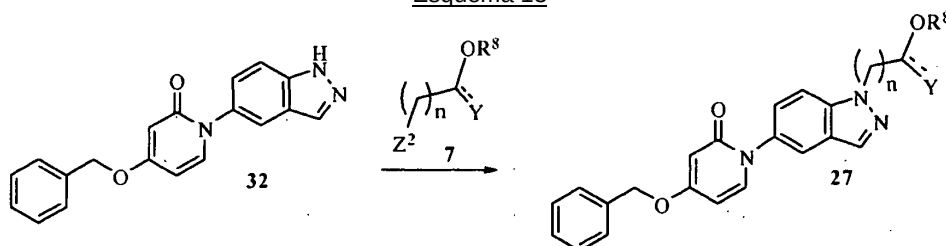
Adicionalmente, pueden tratarse compuestos de fórmula 8 en condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano u 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona para dar compuestos de fórmula 27. En el caso en el que $Y = OR^9$, pueden tratarse compuestos de fórmula 27 en condiciones de reacción ácidas para proporcionar compuestos de fórmula 28. En el caso en el que $Y = H$ y $R^8 =$ un grupo protector, pueden tratarse compuestos de fórmula 27 en condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar compuestos de fórmula 27 en la que $R^8 = H$. En el caso en el que $Y = H$ y $R^8 = H$, pueden tratarse compuestos de fórmula 27 con un agente oxidante tal como peryodano de Dess-Martin o cloruro de oxalilo y DMSO para dar compuestos de fórmula 28. El tratamiento de compuestos 28 con aminas 10 y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o complejo de picolina-borano puede proporcionar compuestos de fórmula 23, que pueden convertirse en compuestos de fórmula 26 tal como se describió anteriormente.

Esquema 12



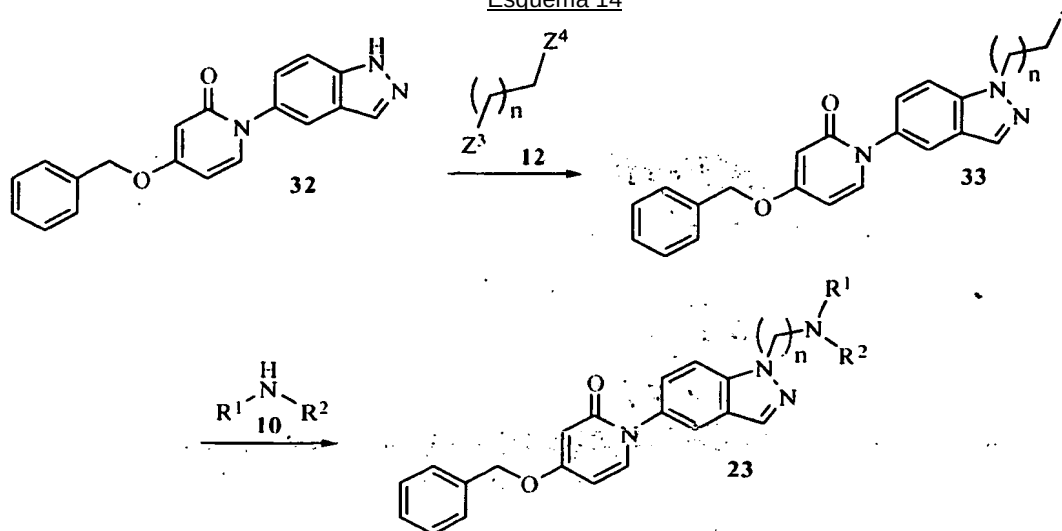
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula 32 partiendo de compuestos de fórmula 29. Pueden tratarse compuestos de fórmula 29 (en la que Z^7 es un grupo activante tal como flúor, cloro, bromo o yodo) en condiciones de calentamiento en un disolvente tal como DMF con una base tal como carbonato de sodio o carbonato de cesio y 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona para dar un compuesto de fórmula 30. A su vez, puede tratarse el compuesto 30 en condiciones reductoras tales como $SnCl_2$, polvo de hierro y NH_4Cl , o paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula 31. El tratamiento del compuesto 31 con $NaNO_2$ en ácido acético a la temperatura ambiental puede proporcionar un compuesto de fórmula 32. Puede tratarse el compuesto 32 con una base y compuestos de fórmula 5 (en la que $Z^2 =$ halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; $n = 2$ ó 3) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 23. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. Pueden convertirse compuestos de fórmula 23 en compuestos de fórmula 26 tal como se describió anteriormente.

Esquema 13



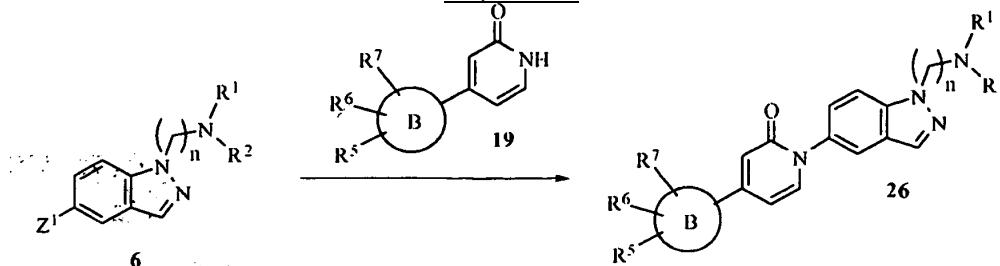
Alternativamente, puede tratarse el compuesto 32 con base y compuestos de fórmula 7 (en la que Z^2 = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; Y = O, OR^9 o H; R^8 = un grupo alquilo, H o un grupo protector tal como *tert*-butildimetilsililo; R^9 = alquilo; n = 1 ó 2) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 27. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. Pueden convertirse compuestos de fórmula 27 en compuestos de fórmula 26 tal como se describió anteriormente.

Esquema 14



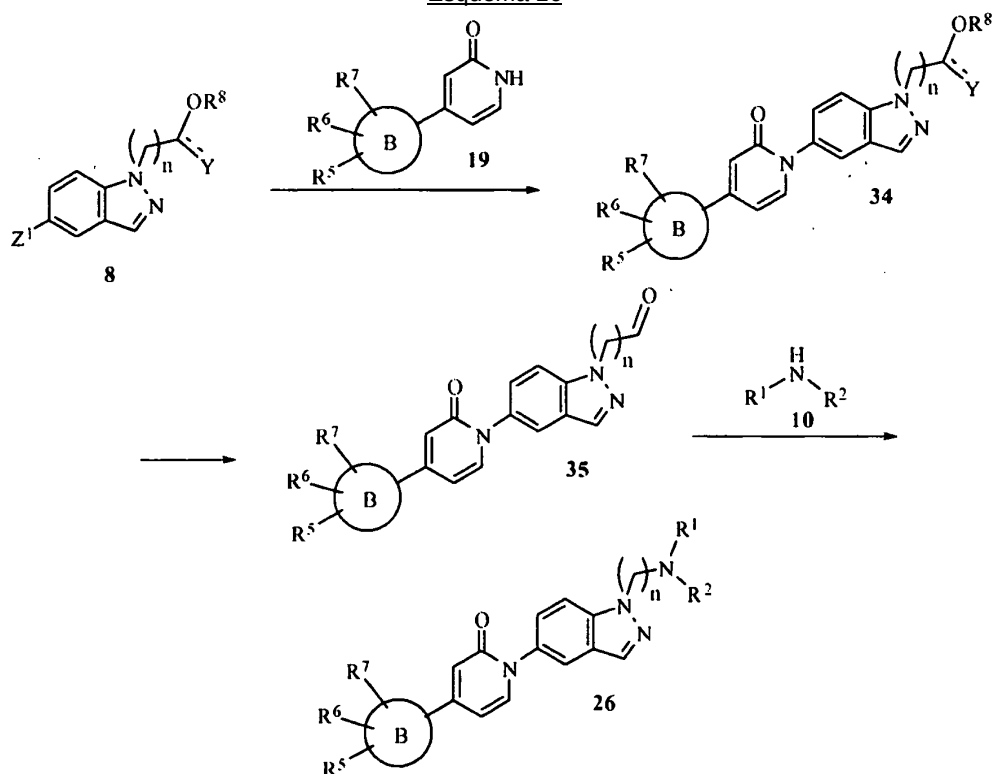
Alternativamente, puede tratarse el compuesto 32 con base y compuestos de fórmula 12 (en la que n = 1 ó 2 y Z^3 y Z^4 = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 33. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El tratamiento de compuestos de fórmula 33 con aminas 10 en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento puede proporcionar compuestos de fórmula 23 en la que n = 2 ó 3, que pueden convertirse en compuestos de fórmula 26 tal como se describió anteriormente.

Esquema 15



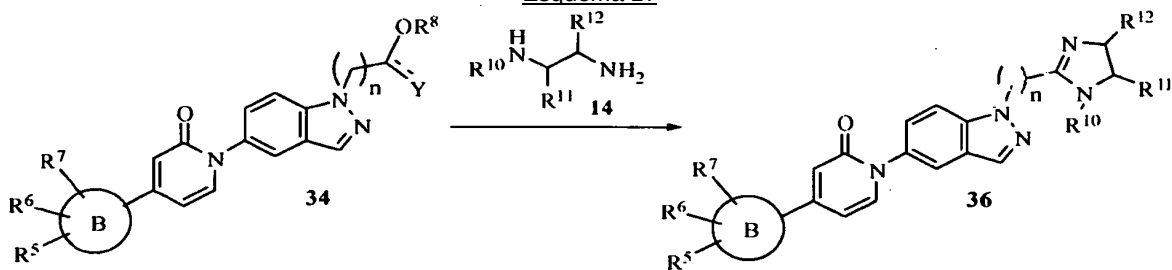
Alternativamente, pueden tratarse compuestos de fórmula 6 en condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano u 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y compuestos de fórmula 19 para dar compuestos de fórmula 26.

Esquema 16



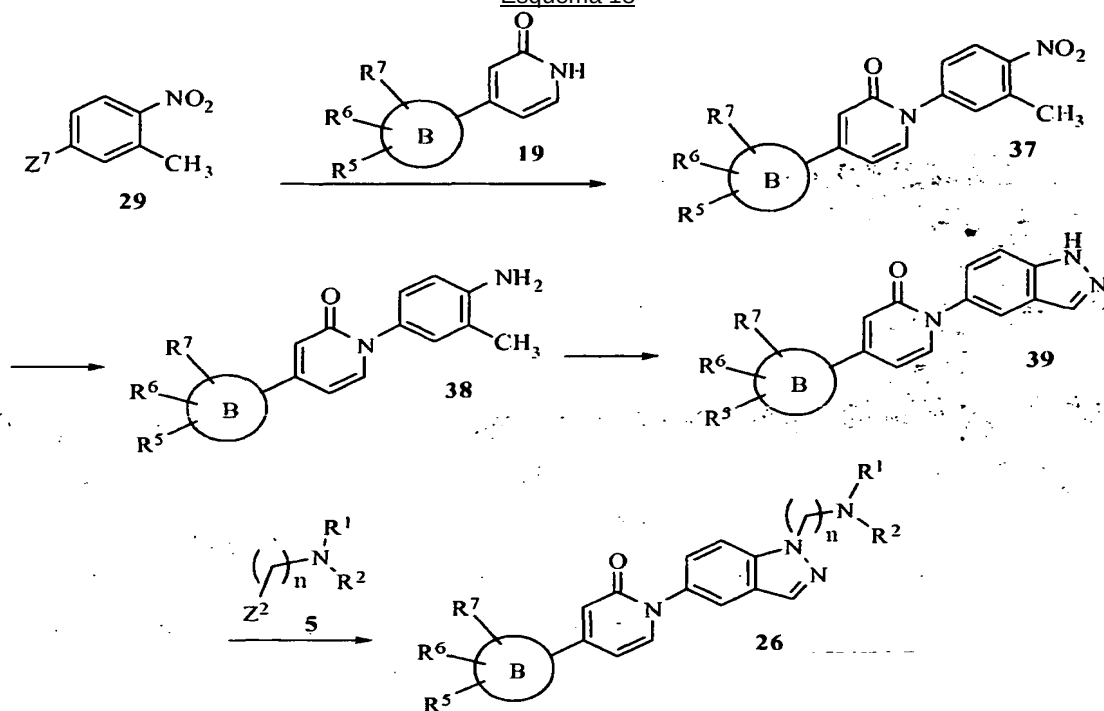
Adicionalmente, pueden tratarse compuestos de fórmula 8 en condiciones de calentamiento con un catalizador tal como yoduro de cobre, un ligando tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano u 8-hidroxiquinolina, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y compuestos de fórmula 19 para dar compuestos de fórmula 34. En el caso en el que $Y = OR^9$, pueden tratarse compuestos de fórmula 34 en condiciones de reacción ácidas para proporcionar compuestos de fórmula 35. En el caso en el que $Y = H$ y R^8 = un grupo protector, pueden tratarse compuestos de fórmula 34 en condiciones de desprotección apropiadas para proporcionar compuestos de fórmula 35. El tratamiento de compuestos 35 con aminas 10 y un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o complejo de picolina-borano puede proporcionar compuestos de fórmula 26.

Esquema 17



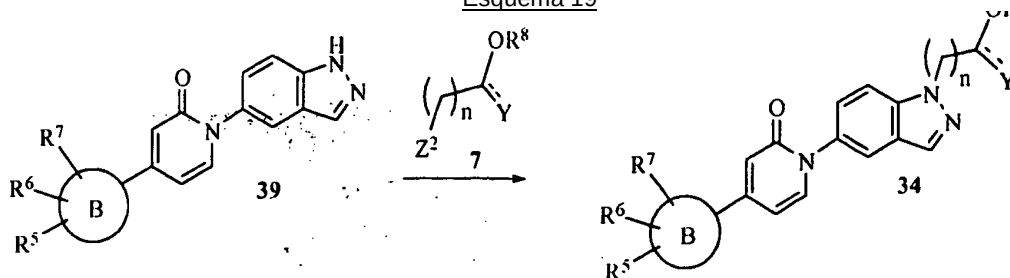
Adicionalmente, en el caso en el que $Y = O$ y R^8 = alquilo, pueden tratarse compuestos de fórmula 34 con diaminas 14 (en las que R^{10}, R^{11}, R^{12} son cada uno independientemente H o alquilo) y trimetilaluminio para proporcionar compuestos de fórmula 36.

Esquema 18



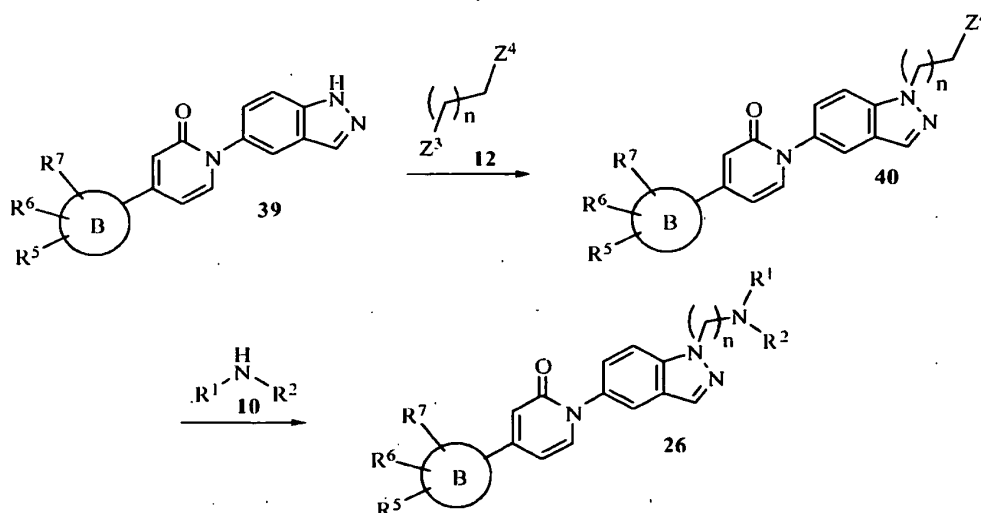
- Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula 39 partiendo de compuestos de fórmula 29. Pueden tratarse compuestos de fórmula 29 (en la que Z⁷ es un grupo activante tal como flúor, cloro, bromo o yodo) en condiciones de calentamiento en un disolvente tal como DMF con una base tal como carbonato de sodio y compuestos de fórmula 19 para dar compuestos de fórmula 37. A su vez, pueden tratarse compuestos de fórmula 37 en condiciones reductoras tales como SnCl₂, polvo de hierro y NH₄Cl, o paladio sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar compuestos de fórmula 38. El tratamiento de compuestos de fórmula 38 con NaNO₂ en ácido acético a temperatura ambiente puede proporcionar compuestos de fórmula 39. Pueden tratarse compuestos de fórmula 39 con base y compuestos de fórmula 5 (en la que Z² = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; n = 2 ó 3) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 26. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahydrofurano.

Esquema 19



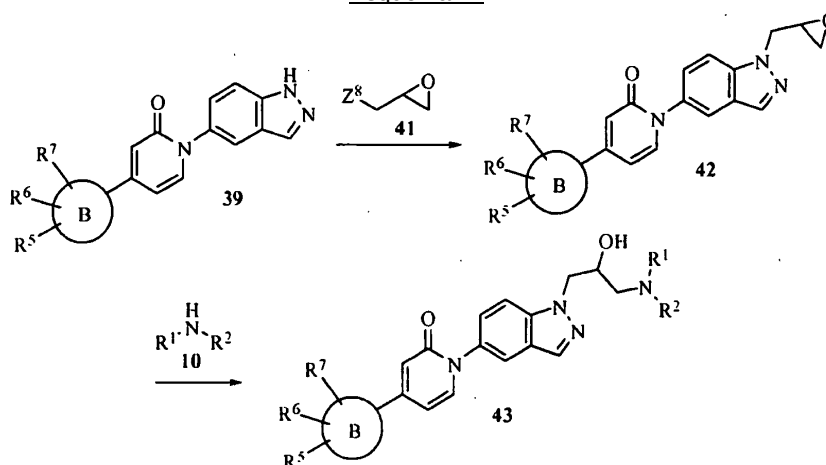
- Alternativamente, pueden tratarse compuestos de fórmula 39 con base y compuestos de fórmula 7 (en la que Z² = halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares; Y = O, OR⁸ o H; R⁸ = un grupo alquilo, H o un grupo protector tal como *tert*-butildimetilsililo; R⁹ = alquilo; n = 1 ó 2) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 34. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahydrofurano. Pueden convertirse compuestos de fórmula 34 en compuestos de fórmula 26 tal como se describió anteriormente.

Esquema 20



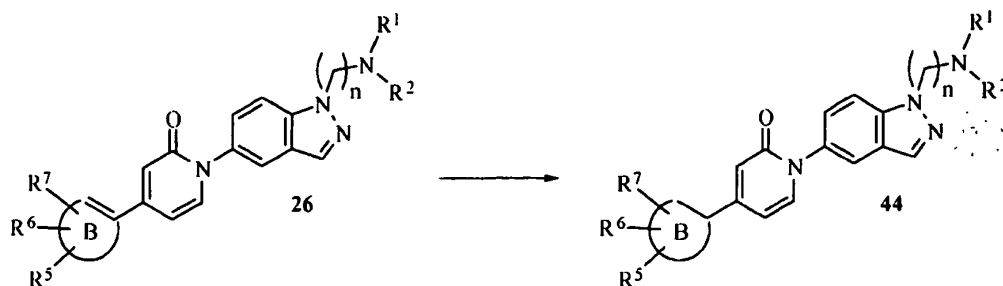
Alternativamente, puede tratarse el compuesto 39 con base y compuestos de fórmula 12 (en la que $n = 1$ ó 2 y Z^3 y $Z^4 =$ halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato o similares) en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento para dar compuestos de fórmula 40. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El tratamiento de compuestos de fórmula 40 con aminas 10 en condiciones de temperatura ambiental o de calentamiento puede proporcionar compuestos de fórmula 26 en la que $n = 2$ ó 3 .

Esquema 21



Los compuestos de fórmula 39 (en la que B es arilo o heteroarilo y R^5 , R^6 , R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, -OH, -O-alquilo, alquilo, halo, -CF₃ y -CN) pueden tratarse con base y compuestos de fórmula 41 (en la que $Z^8 =$ halógeno, metanosulfonato, toluenosulfonato, 3-nitrobenzenosulfonato o similares) a la temperatura ambiental o en condiciones de calentamiento para dar compuestos de fórmula 42. Las bases típicas incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio, carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los disolventes típicos incluyen pero no se limitan a *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El tratamiento de compuestos 42 con aminas 10 y un ácido de Lewis tal como perclorato de litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano puede proporcionar compuestos de fórmula 43.

Esquema 22



En el caso en el que B contiene un único sitio de insaturación, pueden tratarse compuestos de fórmula 26 con gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono para proporcionar compuestos de fórmula 44, en la que B es cicloalquilo completamente saturado.

Ejemplos

A menos que se haya indicado lo contrario, se usaron los reactivos y disolventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón en espectrómetros Bruker a 300, 400 o 500 MHz. Los espectros se facilitan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J , se notifican en hercios. Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se recogieron los espectros de masas usando o bien ionización por electropulverización (ESI) de trampa de iones para CL-EM LCQ Duo de Finnigan o un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Varian 1200L de masa (ESI). Se obtuvieron los análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna Luna C18(2) (5 μ , 250 x 4,6 mm, Phenomenex) o una columna Gemini C18 (5 μ , 250 x 4,5 mm, Phenomenex) con detección UV a 254 nm usando un programa de gradiente de disolventes convencional (método A, método B, método C, método D o método E).

Método A:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% de A	% de B
0,0	1,0	90,0	10,0
20	1,0	10,0	90,0
25	1,0	10,0	90,0

A = Agua con ácido trifluoroacético al 0,025%
B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,025%

Método B:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% de A	% de B
0,0	1,0	90,0	10,0
20,0	1,0	10,0	90,0
30,0	1,0	10,0	90,0
31,0	1,0	90,0	10,0

A = Agua con ácido trifluoroacético al 0,05%
B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%

Método C:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% de A	% de B
0,0	1,0	98,0	2,0
20,0	1,0	10,0	90,0
25,0	1,0	10,0	90,0

A = Agua con ácido trifluoroacético al 0,025%
B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,025%

Método D:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% de A	% de B
0,0	1,0	98,0	2,0

20,0	1,0	10,0	90,0
25,0	1,0	10,0	90,0
A = Agua con ácido trifluoroacético al 0,05%			
B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%			

Método E:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% de A	% de B
0,0	1,0	98,0	2,0
25,0	1,0	10,0	90,0
30,0	1,0	10,0	90,0
A = Agua con ácido trifluoroacético al 0,025%			
B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,025%			

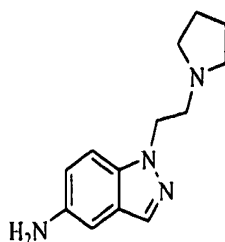
Ejemplo 1

5

Preparación de clorhidrato de 4-(fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-amina

10 Número de registro Beilstein 10008406

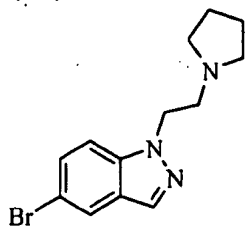


Fórmula química: $C_{13}H_{18}N_4$
Masa exacta: 230,15
Peso molecular: 230,31

Este compuesto se preparó según el procedimiento de Souers *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2752-2757.

15

b) 5-Bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol



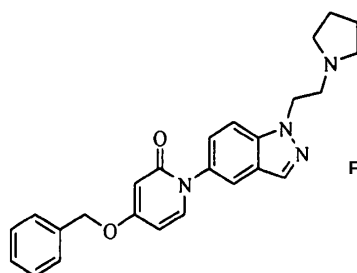
Fórmula química: $C_{13}H_{16}BrN_3$
Masa exacta: 293,05
Peso molecular: 294,19

20

Se enfrió una disolución de $NaNO_2$ (0,20 g, 2,8 mmol) en H_2O (5 ml) en un baño de hielo húmedo y se trató con una disolución de 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-amina (0,65 g, 2,8 mmol) en HBr acuoso al 48% (2 ml). Se añadió la mezcla resultante a una disolución precalentada de CuBr (0,49 g, 3,4 mmol) en HBr acuoso al 48% (2 ml) a 100°C. Después de agitar a 100°C durante 15 min., se permitió que se enfriase la mezcla de color oscuro. Se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con NaOH 1 N y se secaron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 hasta 90:10 dio el compuesto del título (0,21 g, 25%) como un sólido de color marrón: ESI-EM m/z 294 $[M + H]^+$.

25

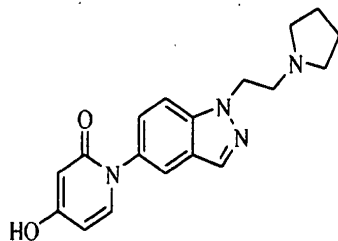
c) 4-(Benciloxi)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{25}H_{26}N_4O_2$
Masa exacta: 414,21
Peso molecular: 414,5

Se trató una suspensión de 5-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol (0,21 g, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con agitación bajo nitrógeno, secuencialmente con 4-(benciloxi)piridin-2(1*H*)-ona (0,14 g, 0,70 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,03 ml, 0,2 mmol), CuI (28 mg, 0,15 mmol) y K_2CO_3 (0,19 g, 1,4 mmol). Después de agitar durante la noche a 110°C, se permitió que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 hasta 90:10 dio el compuesto del título (21 mg, 7%) como un polvo de color crema: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,09-6,06 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,58-4,55 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,61 (s a, 4H), 1,81 (s a, 4H); ESI-EM m/z 415 $[M + H]^+$.

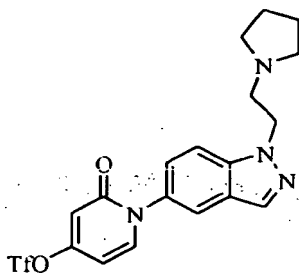
d) 4-Hidroxi-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: $C_{18}H_{20}N_4O_2$
Masa exacta: 324,1586
Peso molecular: 324,377

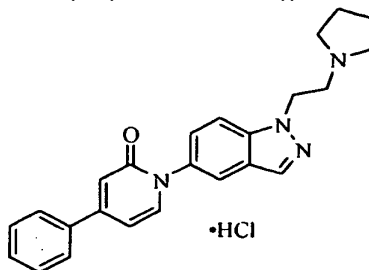
A una disolución de 4-(benciloxi)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2(1*H*)-ona (240 mg, 0,58 mmol) en CH_3OH se le añadió Pd/C (200 mg) bajo una atmósfera de Ar. Se reemplazó el globo de Ar por un globo de H_2 . Se calentó la reacción hasta 55°C durante la noche y entonces se permitió que se enfriase. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 80:20) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 65%: 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,72-2,71 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 4H); ESI-EM m/z 325 $[M + H]^+$.

e) 4-Trifluorometanosulfonato de 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona-



Se suspendió 4-hidroxi-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (900 mg, 2,7 mmol) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió $LiN(SiMe_3)_2$ (1 M en THF) (4,2 ml, 4,2 mmol). Después de agitar durante 1 minuto, se añadió $PhNTf_2$ (1,48 g, 4,16 mmol) en una porción y se agitó la mezcla durante 2 h. Se concentró la mezcla, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó sucesivamente con NH_4Cl saturado y Na_2CO_3 saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (columna ISCO de 40 g que se eluyó con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/amoniaco (10:1); gradiente del 100% de cloruro de metileno al 80% de cloruro de metileno a lo largo de 30 min. a 40 ml/min) proporcionando el compuesto del título (780 mg, 60%) como un sólido de color blanco; 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37-7,35 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,30-6,28 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 4H); ESI-EM m/z 457 $[M + H]^+$.

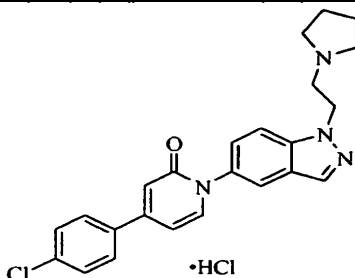
f) Clorhidrato de 4-(fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



- 5 Se agitaron 4-trifluorometanosulfonato de 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,22 mmol), ácido fenilborónico (67 mg, 0,55 mmol), K_2CO_3 (75 mg, 0,55 mmol) y [1,1'-bis-(difosfenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ($PdCl_2dppf$) (18 mg, 0,022 mmol) en DMSO (2 ml) a vacío durante 30 min. Se purgó el matraz con nitrógeno y se calentó la mezcla hasta 80°C durante 10 min. Con enfriamiento, se diluyó la mezcla con cloruro de metileno y se lavó con disolución de cloruro de litio al 5% (5X), se secó, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (columna ISCO de 12 g que se eluyó con cloruro de metileno y una mezcla de metanol/amoniaco (10:1); gradiente del 100% de cloruro de metileno al 80% de cloruro de metileno a lo largo de 30 min. a 25 ml/min) proporcionando la base libre. Esto se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se trató con 1 equivalente de HCl 2 M en Et_2O y se concentró la mezcla proporcionando el compuesto del título (20 mg, 21%) como un sólido de color amarillo: punto de fusión (p.f.) 192-196°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 4H), 6,97-6,96 (m, 2H), 4,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 385 $[M + H]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 13,0$ min.

Ejemplo 2

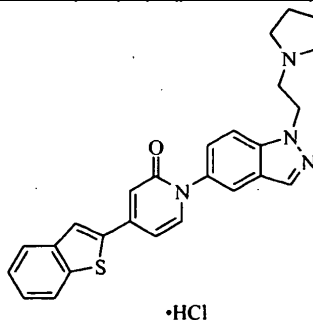
Preparación de clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-clorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (26 mg, 24%) como un sólido de color amarillo: p.f. 255-260°C (descomposición); 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 419 $[M + H]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 13,9$ min.

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de 4-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

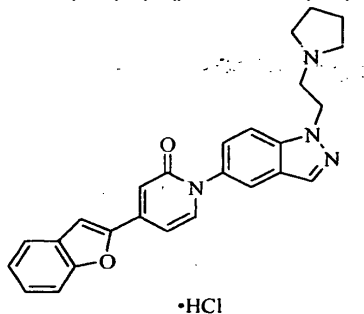


- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido benzotiofeno-2-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (23 mg, 22%) como un sólido de color amarillo: p.f. 260-264°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,1$ Hz,

1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,46-7,4,1 (m, 2H), 7,06-7,02 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 441 $[M + H]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 14,5$ min.

5 Ejemplo 4

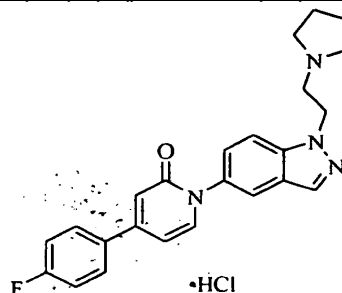
Preparación de clorhidrato de 4-(benzofuran-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido benzofurano-2-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (21 mg, 21%) como un sólido de color marrón: p.f. 256-260°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56-7,53 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,05-7,03 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H); ESI-EM m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (Método E) 99% (AUC), $t_R = 15,4$ min.

Ejemplo 5

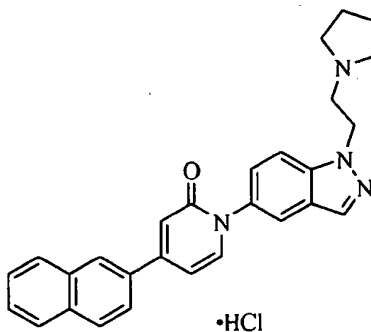
- 20 Preparación de clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-fluorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (18 mg, 19%) como un sólido de color amarillo: p.f. 115-120°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,87-6,85 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 403 $[M + H]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 13,2$ min.

30 Ejemplo 6

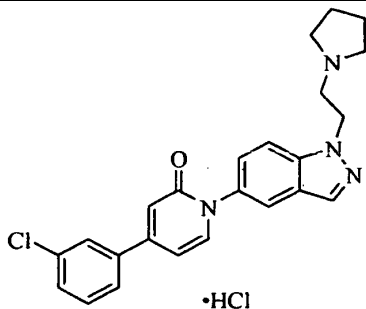
Preparación de clorhidrato de 4-(naftalen-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido naftil-2-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (24 mg, 24%) como un sólido de color amarillo: p.f. 128-134°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H); ESI-EM m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 14,4$ min.

Ejemplo 7

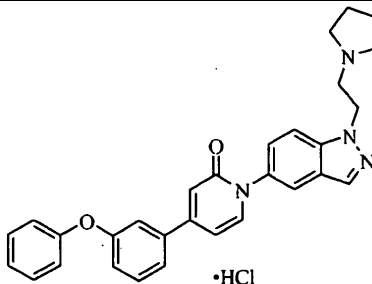
Preparación de clorhidrato de 4-(3-clorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *m*-clorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (20 mg, 21%) como un sólido de color naranja: p.f. 118-125°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,79-7,78 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método D) 98,5% (AUC), $t_R = 13,9$ min.

Ejemplo 8

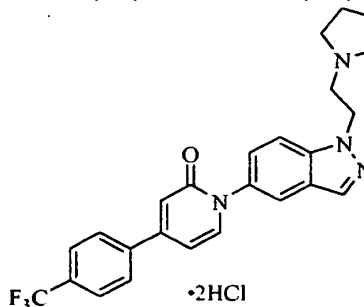
Preparación de clorhidrato de 4-(3-fenoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 3-fenoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (18 mg, 16%) como un sólido de color amarillo pardo: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,12-7,10 (dt, $J = 6,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,83-6,81 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 477 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 15,3$ min.

Ejemplo 9

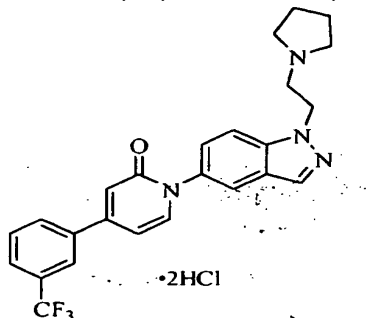
Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-trifluorometilfenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (35 mg, 31%) como un sólido de color blanco: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H); 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método E) >99% (AUC), $t_R = 13,4$ min.

Ejemplo 10

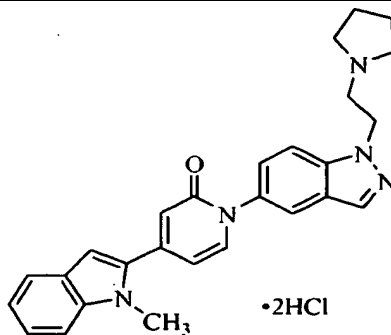
Preparación de diclorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *m*-trifluorometilfenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (46 mg, 40%) como un sólido de color marrón: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,08-7,99 (m a, 2H), 7,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56-7,44 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,90-6,89 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) 96,9% (AUC), $t_R = 13,3$ min.

Ejemplo 11

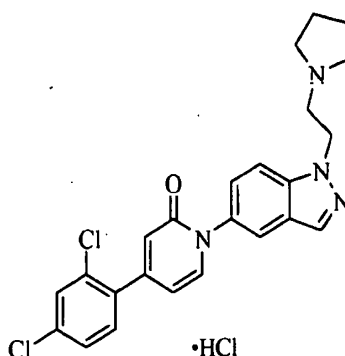
Preparación de diclorhidrato de 4-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *N*-metilindol-2-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (27 mg, 24%) como un sólido de color marrón: ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,71-10,48 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,66-6,63 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H); ESI-EM m/z 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 13,2$ min.

Ejemplo 12

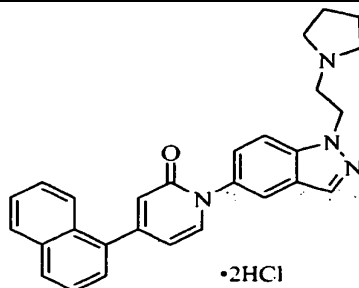
Preparación de clorhidrato de 4-(2,4-diclorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2,4-diclorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (29 mg, 27%) como un sólido de color blanco: p.f. 110-115°C delicuescente; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,22-6,20 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 14,5$ min.

10 Ejemplo 13

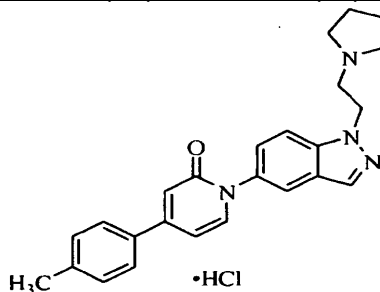
Preparación de diclorhidrato de 4-(naftalen-1-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il) piridin-2(1H)-ona:



15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido naftil-1-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (30,5 mg, 22%) como cristales de color naranja: p.f. 128-133°C; ^1H -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,22 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,70-6,68 (dd, $J = 5,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,97-4,96 (m a, 2H), 3,86 (m a, 2H), 3,67-3,66 (m a, 2H), 3,06-2,96 (m a, 2H), 2,13-2,08 (m a, 4H); ESI-EM m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC (Método C) 98,7% (AUC), $t_R = 13,3$ min.

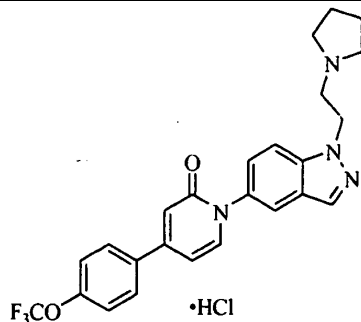
20 Ejemplo 14

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-p-tolilpiridin-2(1H)-ona

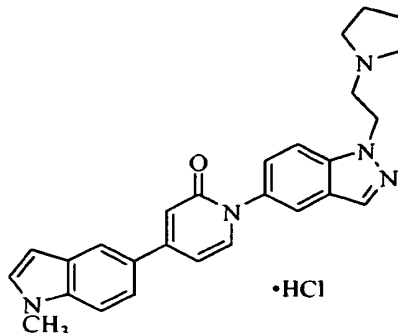


25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-tolilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (52 mg, 55%) como un sólido de color marrón: p.f. 240-246°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54-7,52 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,43-3,42 (m a, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 4H); ESI-EM m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 12,7$ min.

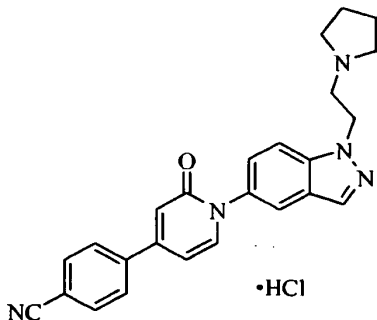
30 Ejemplo 15

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-trifluorometoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (5,1 mg, 46%) como un sólido de color naranja: p.f. 202-209°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,88-6,86 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H); ESI-EM *m/z* 469 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), *t_R* = 13,7 min.

Ejemplo 16Preparación de clorhidrato de 4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *N*-metilindol-5-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (36 mg, 37%) como un sólido de color marrón: ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,60-7,58 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,87-3,85 (s solapante con m, 5H), 3,80-3,10 (m a, 4H), 2,09 (m a, 4H), ESI-EM *m/z* 438 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,4% (AUC), *t_R* = 12,6 min.

Ejemplo 17Preparación de clorhidrato de 4-(4-cianofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

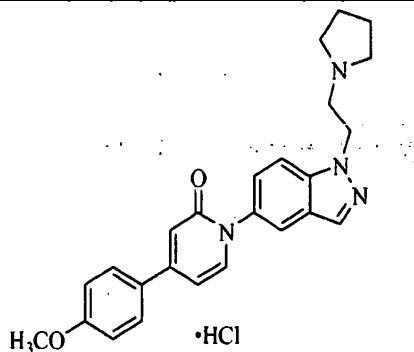
- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-cianofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (23 mg, 23%) como un sólido de color amarillo: p.f. 92-96°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53-7,51

(dd, $J = 8,9,1,9$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,66 (m a, 2H), 3,26 (m a, 4H), 2,01 (m a, 4H); ESI-EM m/z 410 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 11,6$ min.

Ejemplo 18

5

Preparación de clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

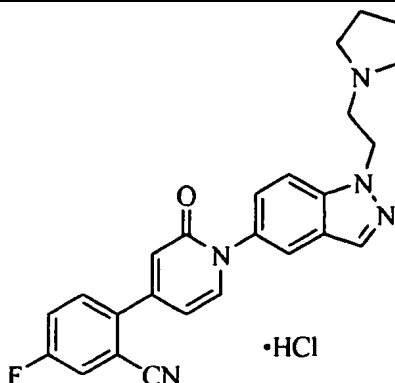


10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido *p*-metoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (45 mg, 46%) como un sólido de color naranja: p.f. 105-110°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,78-7,43 (m, 3H), 7,56-7,53 (dd, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,96-6,94 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,88-3,86 (s solapante con m, 5H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H); ESI-EM m/z 415 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 12,0$ min.

15

Ejemplo 19

Preparación de clorhidrato de 4-(4-fluoro-2-cianofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

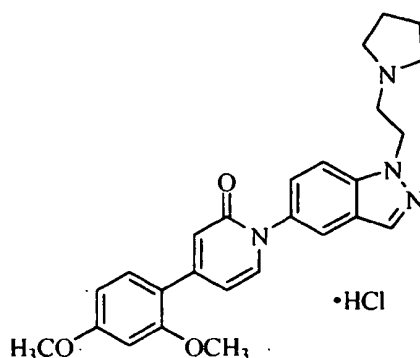


20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo éster de pinacol del ácido 2-ciano-4-fluorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (45 mg, 44%) como un sólido de color marrón: p.f. 81-86°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,63-7,59 (dt, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,73-6,70 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,89-3,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,72-3,61 (m a, 2H), 3,26-3,15 (m a, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H); ESI-EM m/z 428 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) 98,5% (AUC), $t_R = 11,7$ min.

25

Ejemplo 20

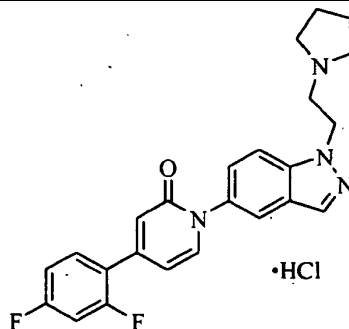
30 Preparación de clorhidrato de 4-(2,4-dimetoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona :



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2,4-dimetoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (29,7 mg, 61%) como cristales de color naranja: p.f. 95-115°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 2H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 8H), 3,73-3,69 (m a, 2H), 3,19-3,16 (m a, 2H), 2,17-2,16 (m a, 2H), 2,03-2,01 (m a, 2H); ESI-EM m/z 445 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 12,2 min.

Ejemplo 21

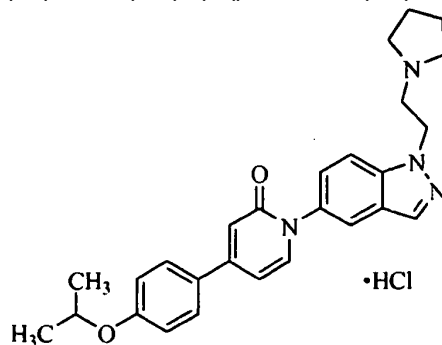
Preparación de clorhidrato de 4-(2,4-difluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il) piridin-2(1H)-ona :



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2,4-difluorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (20,4 mg, 45%) como un sólido de color marrón: p.f. 235-255°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,55-7,53 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,74-6,71 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,8, 2H), 3,85 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56-3,32 (m a, 4H), 2,20-1,91 (m a, 4H); ESI-EM m/z 421 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 12,3 min.

Ejemplo 22

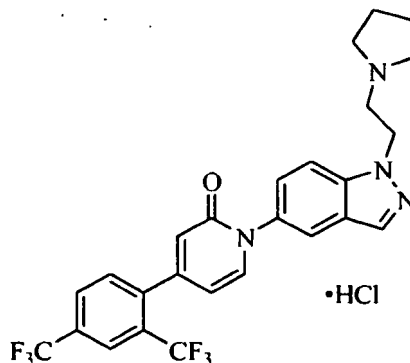
Preparación de clorhidrato de 4-(4-isopropoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il) piridin-2(1H)-ona :



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-isopropoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (63 mg, 65%) como cristales de color gris: p.f. 235-250°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,54-7,51 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,05-7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86-6,84 (m, 2H), 4,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50-3,32 (m a, 4H), 2,15-2,01 (m a, 4H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H); ESI-EM m/z 443 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,3% (AUC), t_R = 13,2 min.

Ejemplo 23

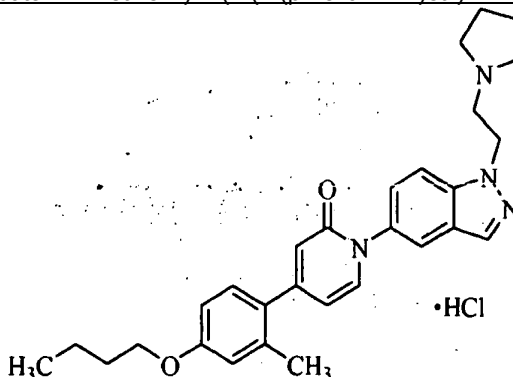
Preparación de clorhidrato de 4-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona:



Seguendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2,4-bis(trifluorometil)fenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (24,9 mg, 5%) como cristales de color gris: p.f. 235-245°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,53-6,51 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,87-4,84 (m a, 2H), 3,81-3,68 (m a, 2H), 3,44-3,34 (m a, 4H), 2,12-1,94 (m a, 4H); ESI-EM m/z 521 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 14,2 min.

Ejemplo 24

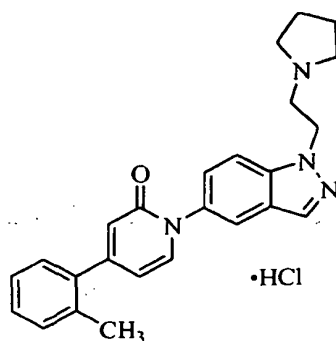
Preparación de clorhidrato de 4-(4-butoxi-2-metilfenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona:



Seguendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-(butiloxi)-2-metilfenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (82,3 mg, 24%) como cristales de color marrón: p.f. 80-95°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, J = 8,4, 2,6, 1H), 6,58-6,56 (m, 2H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,16 (m a, 2H), 2,04-2,00 (m a, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ESI-EM m/z 471 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 94,6% (AUC), t_R = 14,8 min.

Ejemplo 25

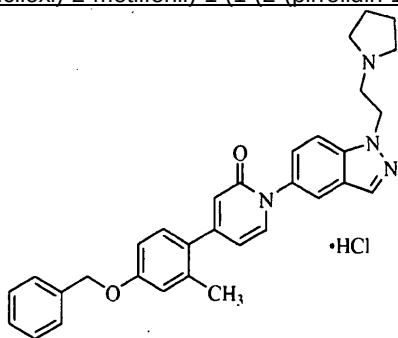
Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-o-tolilpiridin-2(1H)-ona :



5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido o-tolilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (34,3 mg, 79%) como cristales de color naranja: p.f. 80-95°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,55-6,53 (dd, $J = 7,0$, 2,2 Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,76-3,67 (m a, 2H), 3,19-3,15 (m a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22-2,11 (m a, 2H), 2,03-2,01 (m a, 2H); ESI-EM m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 12,4$ min.

10 Ejemplo 26

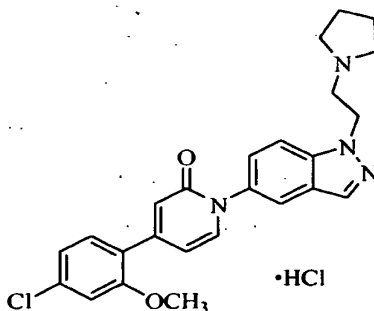
Preparación de clorhidrato de 4-(4-(benciloxi)-2-metilfenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona:



15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-(benciloxi)-2-metilfenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (45,5 mg, 51%) como cristales de color naranja: p.f. 75-85°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 5,3$, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,95-6,93 (dd, $J = 8,4$, 2,6 Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,55-6,53 (dd, $J = 6,9$, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,88-3,79 (m a, 2H), 3,34-3,32 (m a, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,16-2,00 (m a, 4H); ESI-EM m/z 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 14,7$ min.

Ejemplo 27

25 Preparación de clorhidrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona:



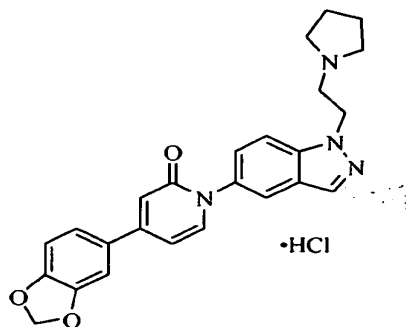
30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-cloro-2-metoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (22,1 mg, 30%) como un polvo de color blanco: p.f. 248-256°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (dd, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11-7,09 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz,

1H), 6,78 (t, $J = 1,5$ Hz 2H), 4,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 5,7$, 2H), 3,80-3,33 (m a, 4H), 2,17-2,00 (m a, 4H); ESI-EM m/z 449 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) 99,9% (AUC), $t_R = 13,1$ min.

Ejemplo 28

5

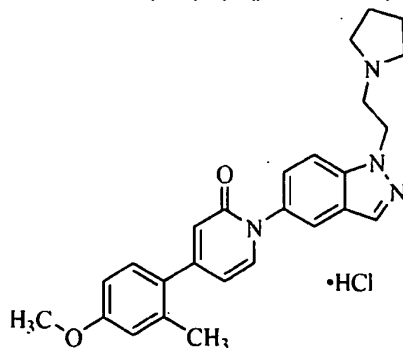
Preparación de clorhidrato de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 3,4-metilendioxifenilborónico por el ácido
fenilborónico, se preparó el compuesto del título (24,1 mg, 52%) como cristales de color naranja-marrón: p.f. 75-
83°C; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,73-7,71 (dd, $J =$
5,1, 2,7 Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,32-7,30 (dd, $J = 8,1$, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$
15 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-
3,15 (m a, 2H), 2,19-2,16 (m a, 2H), 2,03-2,00 (m a, 2H); ESI-EM m/z 429 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) 97,7% (AUC),
 $t_R = 11,7$ min.

Ejemplo 29

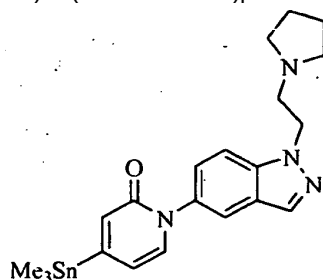
- 20 Preparación de clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico por el ácido
fenilborónico, se preparó el compuesto del título (10,3 mg, 20%) como cristales de color naranja-marrón: p.f. 205-
215°C; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H),
7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,56-6,53 (m, 2H), 4,92-4,85 (m a, 2H), 3,90-
3,79 (m a, 5H), 3,75-3,32 (m a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,01 (m a, 4H); ESI-EM m/z 429 $[M + H]^+$; HPLC (Método D)
98,6% (AUC), $t_R = 14,2$ min.

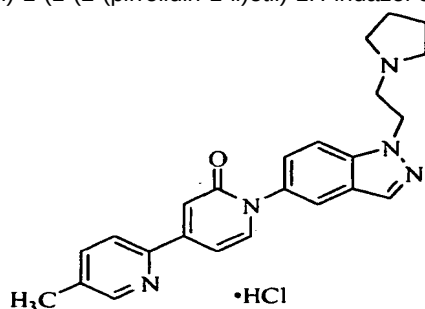
- 30 Preparación de clorhidrato de 4-(5-metilpiridin-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(trimetilestannil)piridin-2(1H)-ona



Se agitaron 4-trifluorometanosulfonato de 1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona (250 mg, 0,54 mmol) y hexametildiestañ (360 mg, 1,1 mmol) en tolueno seco (5 ml)/DMSO (1 ml) y desgasificaron con una corriente de nitrógeno a medida que la temperatura aumentaba hasta 100°C. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (62 mg, 0,054 mmol) y se mantuvo la reacción a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Con enfriamiento, se purificó la mezcla mediante cromatografía Combiflash (columna ISCO de 12 g que se eluyó con cloruro de metileno y metanol/amoniaco (10:1); del 100% de cloruro de metileno al 20% de metanol/amoniaco a lo largo de 30 min. a 25 ml/min). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó el estannano deseado (143 mg, 56%) como un aceite incoloro; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41-7,39 (dd, J = 8,9, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,32-6,30 (dd, J = 6,6, 0,9 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 4H), 0,34 (s, 9H).

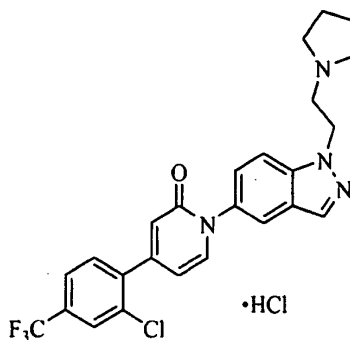
b) Clorhidrato de 4-(5-metilpiridin-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Se agitaron 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(trimetilestannil)piridin-2(1H)-ona (47 mg, 0,11 mmol) y 2-bromo-5-metilpiridina (94 mg, 0,55 mmol) en tolueno seco (3 ml)/DMSO (1 ml) y desgasificaron con una corriente de nitrógeno a medida que la temperatura aumentaba hasta 100°C. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (13 mg, 0,011 mmol) y se mantuvo la reacción a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Con enfriamiento, se purificó la mezcla mediante cromatografía Combiflash (columna ISCO de 12 g que se eluyó con cloruro de metileno y metanol/amoniaco (10:1); del 100% de cloruro de metileno al 20% de metanol/amoniaco a lo largo de 30 min. a 40 ml/min). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó la base libre. La conversión en la sal de clorhidrato como en el ejemplo 1 dio el compuesto del título (48 mg, 51%) como un sólido de color blanco: p.f. 230-234°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 3H), 7,54-7,51 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17-7,15 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 4,92-4,84 (m a, 2 H), 3,74-3,55 (m a, 2H), 3,25-3,06 (m a, 4 H), 2,43 (s, 3H), 2,09-1,88 (m a, 4H); ESI-EM *m/z* 400 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), *t_R* = 10,3 min.

Ejemplo 31

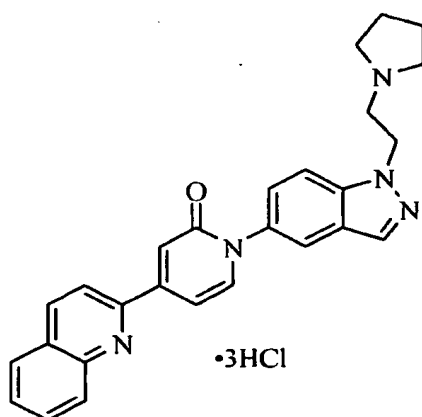
Preparación de clorhidrato de 4-(2-cloro-4-trifluorometil)fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 2-cloro-5-(trifluorometil)yodobenceno por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (21 mg, 38%) como un sólido de color blanco: ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63-6,62 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,6, 2H), 3,87 (t, J = 5,6, 2H), 3,80-3,57 (m a, 2 H), 3,20-3,02 (m a, 2H), 2,23-1,94 (m a, 4H); ESI-EM *m/z* 487 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,4% (AUC), *t_R* = 13,9 min.

Ejemplo 32

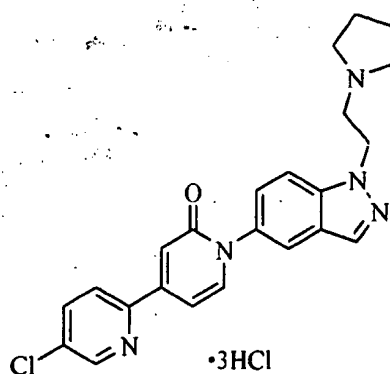
Preparación de triclóridrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(quinolin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 2-cloroquinolina por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (12 mg, 21%) como un sólido de color amarillo: p.f. 220-225°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60-7,58 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,23 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,9, 2H), 3,88 (t, J = 5,9, 2H), 3,75-3,70 (m, 2 H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H); ESI-EM m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 12,1 min.

Ejemplo 33

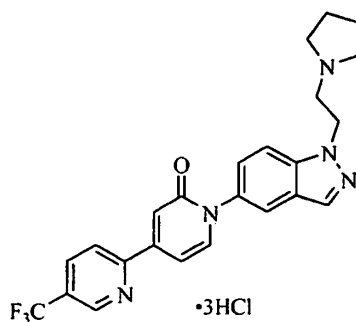
Preparación de triclóridrato de 4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 2-bromo-5-cloropiridina por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (M mg, 26%) como un sólido de color amarillo: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,77-8,69 (m, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03-8,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,22 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,8, 2 H), 3,89 (t, J = 5,8, 2H), 3,75-3,71 (m, 2 H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H); ESI-EM m/z 420 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 11,6 min.

Ejemplo 34

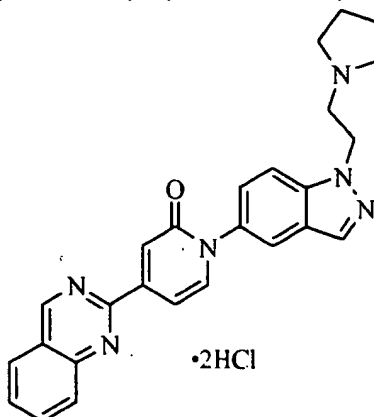
Preparación de triclóridrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Seguendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 2-bromo-5-trifluorometilpiridina por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (10 mg, 16%) como un sólido de color amarillo: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,29-8,27 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84-7,82 (2 d solapantes, $J = 8,9, 7,0$ Hz, 2H), 7,57-7,55 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27-7,25 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8$, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 12,4$ min.

Ejemplo 35

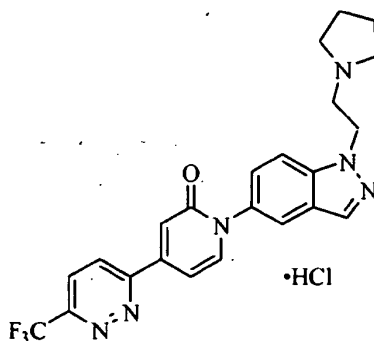
Preparación de diclorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(quinazolin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Seguendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 2-cloroquinazolina por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (12 mg, 23%) como un sólido de color verde: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86-7,8,1 (m, 3H), 7,69-7,67 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,60-7,57 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,8$, 2H), 3,88 (t, $J = 5,9$, 2H), 3,75-3,70 (m, 2 H), 3,21-3,16 (m a, 2 H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 11,6$ min.

Ejemplo 36

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona

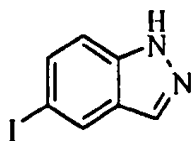


Seguendo el procedimiento del ejemplo 30, pero sustituyendo 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (14 mg, 26%) como un sólido de color amarillo: ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,58-7,56 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,36-7,34 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,9$, 2H), 3,88 (t, $J = 5,9$, 2H), 3,72-3,70 (m a, 2 H), 3,21-3,15 (m a, 2H), 2,19-2,17 (m, 2H), 2,09-2,07 (m, 2H); ESI-EM m/z 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) 97,7% (AUC), $t_R = 11,6$ min.

Ejemplo 37

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

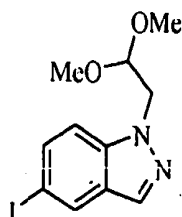
a) 5-Yodo-1H-indazol



Fórmula química: $C_7H_5IN_2$
Masa exacta: 243,95
Peso molecular: 244,03

Se trató una disolución de 4-yodo-2-metilanilina (10,0 g, 42,9 mmol) en ácido acético glacial (400 ml), con una disolución de $NaNO_2$ (2,96 g, 42,9 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar durante 6 horas, se concentró la mezcla hasta sequedad y se disolvió en acetato de etilo (EtOAc). La filtración a través de un lecho de gel de sílice (EtOAc) proporcionó el compuesto del título (10,4 g, 99%) como un sólido de color morado intenso: ESI-EM m/z 245 $[M + H]^+$.

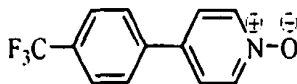
b) 1-(2,2-Dimetoxietil)-5-yodo-1H-indazol



Fórmula química: $C_{11}H_{13}IN_2O_2$
Masa exacta: 332
Peso molecular: 332,14

A una disolución de 5-yodo-1H-indazol (8,28 g, 33,9 mmol) en DMSO (104 ml) se le añadió dimetilacetal de 2-bromoacetaldehído (7,9 ml, 68 mmol) y CS_2CO_3 (44,1 g, 136 mmol). Se agitó la reacción a 40°C durante 18 h; se diluyó entonces la reacción con H_2O (100 ml) y EtOAc (175 ml). Se extrajo el material repartido con EtOAc (4 X 175 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (2 X 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos con el 0,1% de Et_3N /EtOAc con el 0,1% de Et_3N , de 100:0 a 90:10) dio el compuesto del título (4,49 g, 46%) como un polvo de color naranja claro: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,33 (s, 6H).

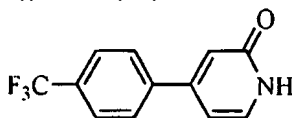
c) 1-óxido de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina



Fórmula química: $C_{12}H_8F_3NO$
Masa exacta: 239,06
Peso molecular: 239,19

Se desgasificó una disolución de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1,78 g, 9,37 mmol) en DME (10 ml) y K_2CO_3 acuoso (12 ml, 1,8 M), con argón durante 20 minutos. Se añadieron secuencialmente trifenilfosfina (797 mg, 3,04 mmol), acetato de paladio (II) (174 mg, 0,775 mmol) y 1-óxido de 4-cloropiridina (1,00 g, 7,72 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo bajo una atmósfera de argón. Después de agitar a reflujo durante 14 h, se permitió que se enfriase la mezcla y entonces se filtró. Se diluyó el filtrado con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) dio el compuesto del título (465 mg, 25%) como cristales de color blanco: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); ESI-EM m/z 240 $[M + H]^+$.

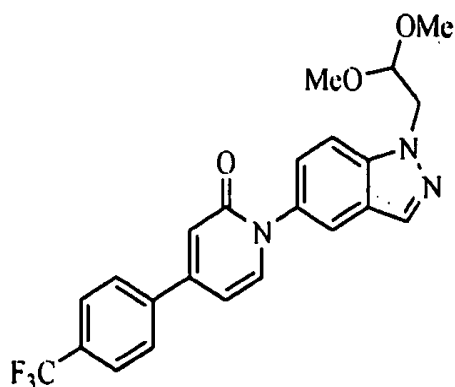
d) 4-(4-(Trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{12}H_8F_3NO$
Masa exacta: 239,06
Peso molecular: 239,19

Se calentó una disolución con agitación de 1-óxido de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina (465 mg, 1,94 mmol) en Ac_2O (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, desde 110 hasta 130°C a lo largo de 4,5 h. Entonces se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h y entonces se permitió que se enfriase. Se concentró la mezcla hasta sequedad y entonces se trató con MeOH y agua (10 ml, 1:1). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, se calentó la mezcla a reflujo durante 2,5 h. Se permitió que se enfriase la mezcla y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) dio el compuesto del título (336 mg, 72%) como un polvo de color marrón claro: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,67 (s a, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Hz, 1H); ESI-EM m/z 240 $[M + H]^+$.

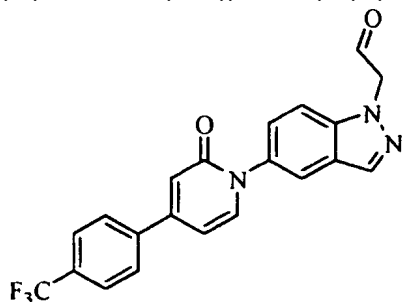
e) 1-(1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$
 Masa exacta: 443,15
 Peso molecular: 443,42

Se evacuó una suspensión de 1-(2,2-dimetoxietil)-5-yodo-1H-indazol (458 mg, 1,38 mmol), 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (330 mg, 1,38 mmol), CS_2CO_3 (997 mg, 3,06 mmol), 8-hidroxiquinolina (42 mg, 0,29 mmol) y CuI (311 g, 163 mmol) en DMSO (5 ml) durante 30 minutos a alto vacío, entonces se rellenó con argón. Se agitó la mezcla bajo argón a 115°C durante 15 h y entonces se permitió que se enfriase. Se diluyó la mezcla con NH_4OH al 10% en H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (4 X 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) seguida por una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 97,5:2,5) dio el compuesto del título (482 mg, 79%) como un sólido de color marrón claro: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 5H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 6H); ESI-EM m/z 444 $[M + H]^+$.

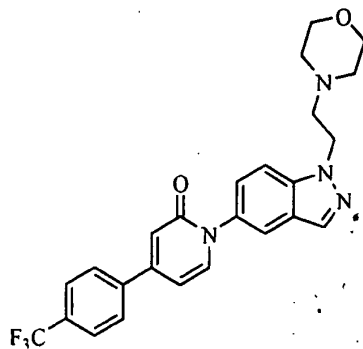
f) 2-(5-(2-Oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)acetaldehído



Fórmula química: $C_{21}H_{14}F_3N_3O_2$
 Masa exacta: 397,1
 Peso molecular: 397,35

Se trató una disolución de 1-(1-(2,2-dimetoxietil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)piridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,08 mmol) en THF (10 ml), con HCl acuoso (9 ml, 2,0 M). Se calentó la disolución a reflujo durante 1 h, se permitió que se enfriase y entonces se trató con H_2O (100 ml). Se aislaron los sólidos resultantes mediante filtración, se lavaron con H_2O y se secaron a alto vacío durante 16 h dando el compuesto del título (1,00 g, 64%) como un sólido de color marrón claro: ESI-EM m/z 398 $[M + H]^+$.

g) 1-(1-(2-Morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

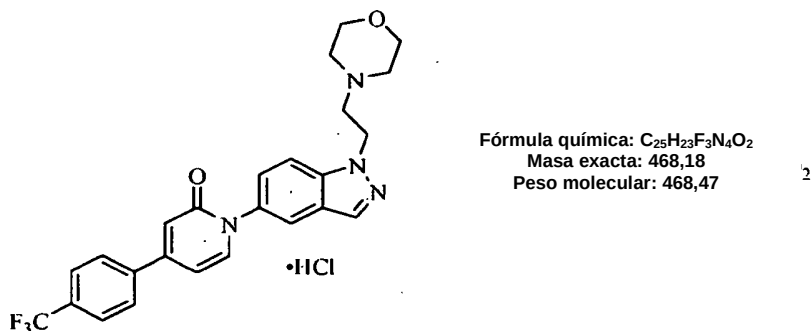


Fórmula química: $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$
 Masa exacta: 468,18
 Peso molecular: 468,47

A una disolución de 2-(5-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)acetaldehído (84 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml), MeOH (1,0 ml) y AcOH (0,50 ml) se le añadió morfolina (0,06 ml, 0,7 mmol) y complejo de

picolina-borano (25 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiental bajo atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, se trató la disolución con HCl 1 N (10,0 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se basificó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 25 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) dio el compuesto del título (33 mg, 33%) como un sólido de color crema: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85-7,77 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,64-3,62 (m, 4H), 2,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,54-2,52 (m, 4H); ESI-EM *m/z* 469 [M + H]⁺.

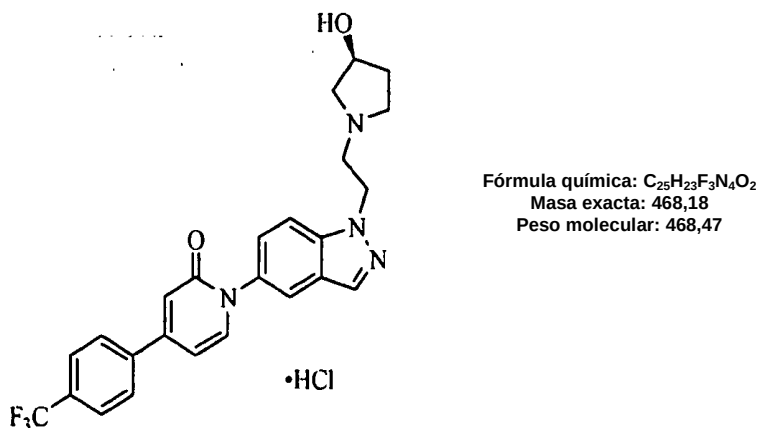
h) Clorhidrato de 1-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se trató una disolución de 1-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluoro-metil)-fenil)piridin-2(1*H*)-ona (32 mg, 0,068 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), con HCl anhidro en dietil éter (0,07 ml, 0,07 mmol, 1,0 M). Después de agitar a la temperatura ambiental durante 15 min., se diluyó la mezcla de reacción con Et₂O (20 ml). Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración y se secaron en un horno de vacío produciendo el compuesto del título (24 mg, 69%) como un polvo de color crema: p.f. 248-250°C (descomposición); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 5H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (a, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,20 (a, 2H); ESI-EM *m/z* 4,69 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,9% (AUC), *t_R* = 14,8 min.

Ejemplo 38

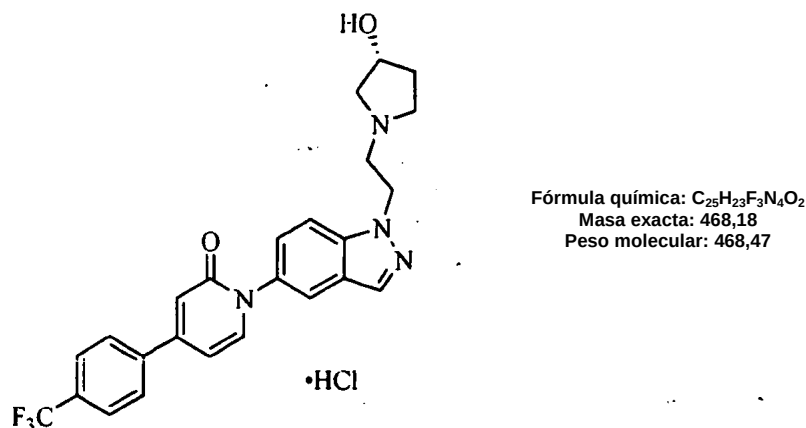
Preparación de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, pero sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol por la morfolina, se preparó el compuesto del título (10 mg, 10%) como un polvo de color crema: ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s a, 0,4H), 10,41 (s a, 0,6H), 8,28 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94-7,85 (m, 5H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,60 (a, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H); ESI-EM *m/z* 469 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,2% (AUC), *t_R* = 15,7 min; rotación óptica [α]_D^{23,5} -4,3° (c 1,00, metanol).

Ejemplo 39

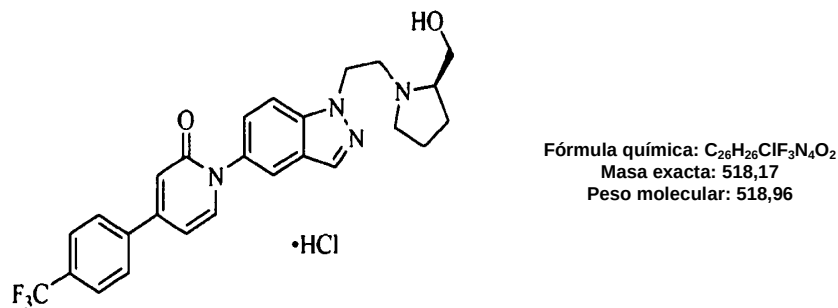
Preparación de clorhidrato de (*R*)-1-(1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, pero sustituyendo (*R*)-pirrolidin-3-ol por la morfolina, se preparó el compuesto del título (23 mg, 22%) como un polvo de color crema: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,40 (s a, 0,3H), 10,31 (s a, 0,5H), 8,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 5H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,14-3,13 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H); ESI-EM m/z 469 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,7% (AUC), $t_R = 13,9$ min; rotación óptica $[\alpha]^{23,5}_D +3,7^\circ$ (c 1,00, metanol).

Ejemplo 40

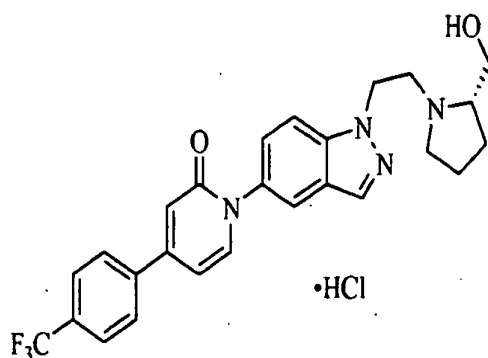
15 Preparación de clorhidrato de (*R*)-1-(1-(2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, pero sustituyendo (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol por la morfolina, se preparó el compuesto del título (88 mg, 58%) como un polvo de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,93-7,85 (m, 5H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H); ESI-EM m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,4% (AUC), $t_R = 15,0$ min.

25 Ejemplo 41

Preparación de clorhidrato de (*S*)-1-(1-(2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

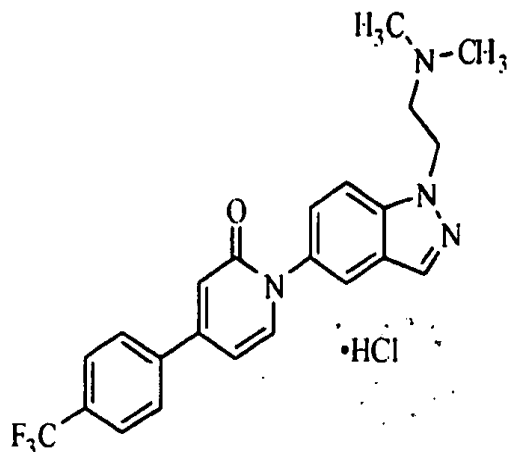


Fórmula química: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$
 Masa exacta: 518,17
 Peso molecular: 518,96

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, pero sustituyendo (S)-pirrolidin-2-ilmetanol por la morfolina, se preparó el compuesto del título (76 mg, 50%) como un polvo de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 5H), 7,54 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H); ESI-EM m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,4% (AUC), t_R = 16,0 min.

10 Ejemplo 42

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-dimetilamino)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



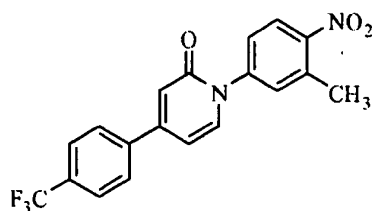
Fórmula química: $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O$
 Masa exacta: 462,14
 Peso molecular: 462,90

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 37, pero sustituyendo dimetilamina por la morfolina, se preparó el compuesto del título (45 mg, 100%) como un polvo de color blanco: p.f. 222-224°C; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 5H), 7,55-7,53 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 4,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,65-3,64 (m, 2H), 2,86 (s, 6H); ESI-EM m/z 427 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 14,8 min.

20 Ejemplo 43

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

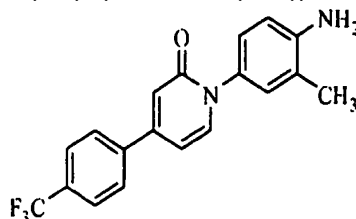
25 a) 1-(3-Metil-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{19}H_{13}F_3N_2O_3$
Masa exacta: 374,09
Peso molecular: 374,31

A una disolución de 5-fluoro-2-nitrotolueno (0,27 g, 2,25 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadió 4-(4-(trifluorometil)fenilpiridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,87 mmol) y Cs_2CO_3 (0,67 g, 2,1 mmol) y se calentó la reacción hasta 85°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se añadió H_2O (20 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración y se lavaron con H_2O (10 ml). La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc, de 10: 1 a 3:1) produjo el compuesto del título (0,45 g, 65%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,12-7,89 (m, 5H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

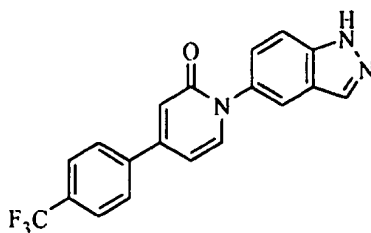
b) 1-(4-Amino-3-metilfenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{19}H_{15}F_3N_2O$
Masa exacta: 344,11
Peso molecular: 344,33

Se trató una disolución de 1-(3-metil-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,46 g, 1,2 mmol) en EtOH/ H_2O 9:1 (20 ml), con polvo de hierro (0,62 g, 11,1 mmol) y NH_4Cl (33 mg, 0,61 mmol) y se calentó la suspensión resultante a reflujo durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción, mientras estaba caliente, a través de Celite® con porciones de CH_2Cl_2 (2 X 25 ml) y MeOH (2 X 25 ml). Se combinaron los filtrados y se basificaron con NaOH 1 N (10 ml). Se extrajo la disolución con CH_2Cl_2 (2 X 40 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (0,409 g, 100%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

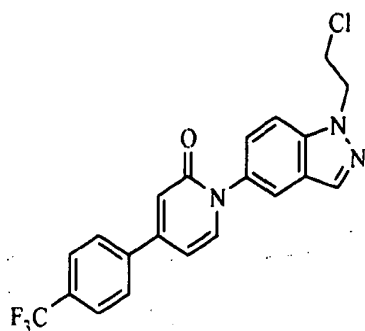
c) 1-(1H-Indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{19}H_{12}F_3N_3O$
Masa exacta: 355,09
Peso molecular: 355,31

Se trató una disolución de 1-(4-amino-3-metilfenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,405 g, 1,22 mmol) en AcOH (12,5 ml), con una disolución de $NaNO_2$ (84,0 mg, 1,22 mmol) en H_2O (0,4 ml) y se agitó a la temperatura ambiental durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 90:9:1) produjo el compuesto del título (0,330 g, 76%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,88-7,85 (m, 4H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H).

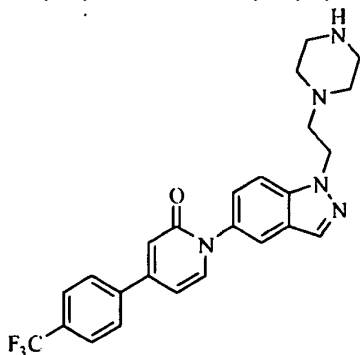
d) 1-(1-(2-Cloroetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{21}H_{15}ClF_3N_3O$
Masa exacta: 417,09
Peso molecular: 417,81

A una disolución de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (120 mg, 0,338 mmol) en DMSO (2,0 ml) se le añadió 2-bromo-1-cloroetano (485 mg, 3,38 mmol) y Cs_2CO_3 (330 mg, 1,01 mmol) y se agitó la reacción a la temperatura ambiental durante 3 h. Se diluyó la reacción con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (columna 25+M de Biotage, $CH_2Cl_2/MeOH$, de 99:1 a 98:2) produjo el compuesto del título (72 mg, 51%): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 5H), 7,59-7,47 (m, 3H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H).

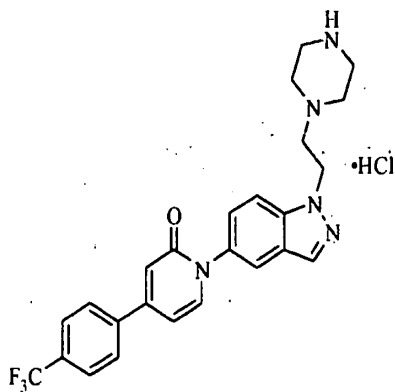
e) 1-(1-(2-(Piperazin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{25}H_{24}F_3N_5O$
Masa exacta: 467,19
Peso molecular: 467,49

A una disolución de 1-(1-(2-cloroetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (72 mg, 0,17 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,12 g, 0,86 mmol), piperazina (0,29 g, 3,4 mmol) y KI (29 mg, 0,17 mmol) y se calentó la reacción hasta 50°C durante 3 h. Se enfrió la reacción, se diluyó con H_2O (25 ml) y extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, de 30:1:0 a 10:1:0,2) proporcionó el compuesto del título (65 mg, 80%): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 5H), 7,57-7,76 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89-2,87 (m, 6H), 2,51-2,50 (m, 4H).

f) Clorhidrato de 1-(1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O$
Masa exacta: 503,17
Peso molecular: 503,95

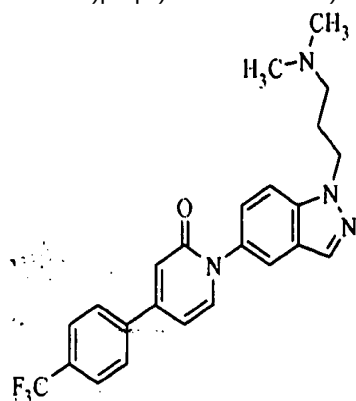
Según el procedimiento del ejemplo 37, etapa h, excepto que se sustituye 1-(1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona por la 1-(1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)piridin-

2(1H)-ona, se preparó el compuesto del título (32 mg, 83%) como un sólido de color blanco: p.f. 222-224°C (descomposición); ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,87-4,85 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 6H), 3,38-3,31 (m, 4H); ESI-EM m/z 468 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 96,2% (AUC), t_R = 13,9 min.

Ejemplo 44

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

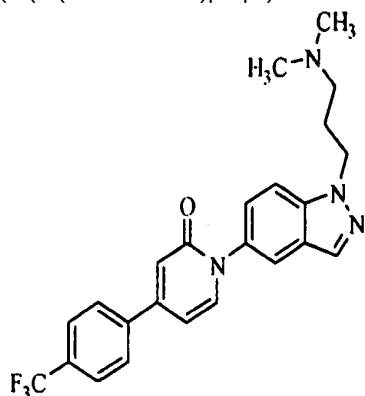
a) 1-(1-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$
Masa exacta: 440,18
Peso molecular: 440,46

A una disolución de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (278 mg, 0,783 mmol) en DMSO (4,0 ml) se le añadió 3-bromo-1-cloropropano (1,23 g, 7,83 mmol) y Cs_2CO_3 (765 mg, 2,35 mmol) y se agitó la reacción a la temperatura ambiental durante 18 h. Se diluyó la reacción con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) produjo 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona. A una disolución de 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (84 mg, 0,19 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,13 g, 0,97 mmol), dimetilamina (1,94 ml, 3,88 mmol, 2,0 M en THF) y KI (32 mg, 0,19 mmol) y se calentó la reacción hasta 45°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con H_2O (25 ml) y extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (columna 25+M de Biotage, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, de 50:1:0 a 20:1:0,1) proporcionó el compuesto del título (54 mg, 63%): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 5H), 7,60-7,43 (m, 3H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,13-2,08 (m, 2H).

b) Clorhidrato de 1-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



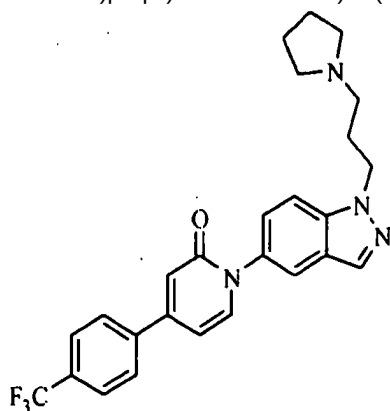
Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$
Masa exacta: 476,16
Peso molecular: 476,92

Según el procedimiento del ejemplo 37, etapa h, excepto que se sustituye 1-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona por la 1-(1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona, se preparó el compuesto del título (48 mg, 79%) como un sólido de color blanco: p.f. 209-211°C; ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 5H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,26-2,22 (m, 2H); ESI-EM m/z 441 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 98,9% (AUC), t_R = 15,4 min.

Ejemplo 45

Preparación de clorhidrato de 1-(1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

a) 1-(1-(3-(Pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



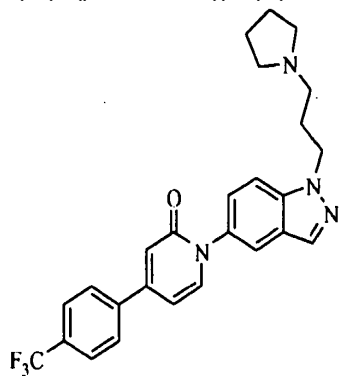
Fórmula química: $C_{26}H_{25}F_3N_4O$
 Masa exacta: 466,20
 Peso molecular: 466,50

5

A una disolución de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (278 mg, 0,783 mmol) en DMSO (4,0 ml) se le añadió 3-bromo-1-cloropropano (1,23 g, 7,83 mmol) y Cs_2CO_3 (765 mg, 2,35 mmol) y se agitó la reacción a la temperatura ambiental durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (25 ml) y extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron extractos con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1) produjo el producto intermedio 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona. A una disolución de 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (78 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,12 g, 0,90 mmol), pirrolidina (130 mg, 1,8 mmol) y KI (30 mg, 0,18 mmol) y se calentó la reacción hasta 50°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con H_2O (25 ml). Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración y se lavaron con H_2O (10 ml). Se disolvió el sólido recogido en EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). Se secó la disolución orgánica lavada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título (77 mg, 91%): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 5H), 7,60-7,42 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 4,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,48-2,44 (m, 6H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 4H).

20

b) Clorhidrato de 1-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O$
 Masa exacta: 502,17
 Peso molecular: 502,96

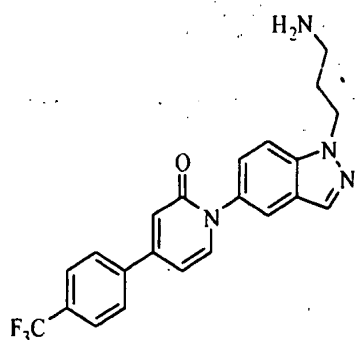
Según el procedimiento del ejemplo 37, etapa h, excepto que se sustituye 1-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona por la 1-(1-(2-(morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona, se preparó el compuesto del título (54 mg, 67%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,26 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 5H), 7,49 (dd, $J = 8,8$, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,1$, 2,0 Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H); ESI-EM m/z 467 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,8% (AUC), $t_R = 15,9$ min.

30

Ejemplo 46Preparación de clorhidrato de 1-(1-(3-(amino)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

35

a) 1-(1-(3-(Aminopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

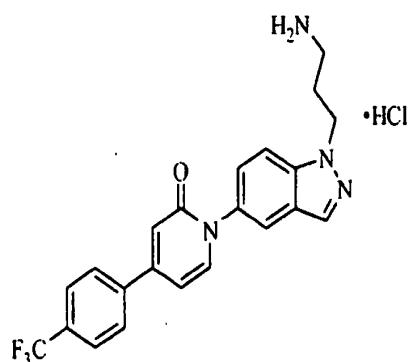
Fórmula química: $C_{22}H_{19}F_3N_4O$

Masa exacta: 412,15

Peso molecular: 412,41

A una disolución de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (278 mg, 0,783 mmol) en DMSO (4,0 ml) se le añadió 3-bromo-1-cloropropano (1,23 g, 7,83 mmol) y CS_2CO_3 (765 mg, 2,35 mmol) y se agitó la reacción a la temperatura ambiental durante 18 h. Se diluyó la reacción con H_2O (25 ml) y extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1) produjo 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona. A una disolución de 1-(1-(3-cloropropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (84 g, 0,20 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió ftalimida de potasio (41 mg, 0,22 mmol) y se calentó la reacción hasta 100°C durante 4 h. Se permitió que se enfriase la reacción, se diluyó con H_2O (20 ml) y extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 25 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (columna 25 + M de Biotage, $CH_2Cl_2/MeOH$, de 50:1 a 40:1) produjo 2-(3-(5-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona. Se disolvió 2-(3-(5-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (73 mg, 0,13 mmol) en etanolamina (1,0 ml) y se agitó a la temperatura ambiental durante 18 h. Se concentró la reacción. La cromatografía en columna ultrarrápida (columna 25+M de Biotage, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, de 30:1:0,1 a 10:1:0,2) produjo 1-(1-(3-aminopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona. Se disolvió 1-(1-(3-aminopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona en CH_2Cl_2 (1,0 ml) y se añadieron Et_3N (30 μ l, 0,22 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (26 mg, 0,12 mmol). Se agitó la disolución resultante a la temperatura ambiental durante 18 h. Se concentró la reacción. La cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH$, 40:1) produjo 3-(5-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)propilcarbamato de *terc*-butilo. Se disolvió 3-(5-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-1H-indazol-1-il)propilcarbamato de *terc*-butilo en CH_2Cl_2 (1,0 ml) y TFA (25 μ l, 0,33 mmol). Se agitó la disolución resultante a la temperatura ambiental durante 18 h. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Se secó la disolución orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, de 30:1:0,1 a 20:1:0,1) produjo el compuesto del título (16 mg, 29%): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 5H), 7,58-7,44 (m, 3H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H).

b) Clorhidrato de 1-(1-(3-aminopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

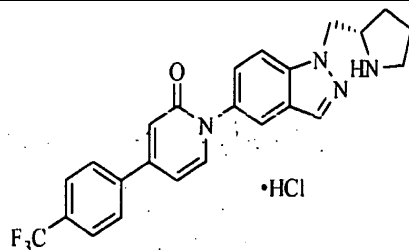
Fórmula química: $C_{22}H_{20}ClF_3N_4O$

Masa exacta: 448,13

Peso molecular: 448,87

Según el procedimiento del ejemplo 37, etapa h, excepto que se sustituye 1-(1-(3-aminopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona por la 1-(1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)piridin-2(1H)-ona, se preparó el compuesto del título (8,4 mg, 52%) como un polvo de color amarillo: p.f. 222-224°C (descomposición); 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89-7,80 (m, 8H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H); ESI-EM m/z 413 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 97,0% (AUC), t_R = 14,9 min.

Ejemplo 47

Preparación de clorhidrato de (S)-1-(1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-onaFórmula química: $C_{24}H_{22}ClF_3N_4O$

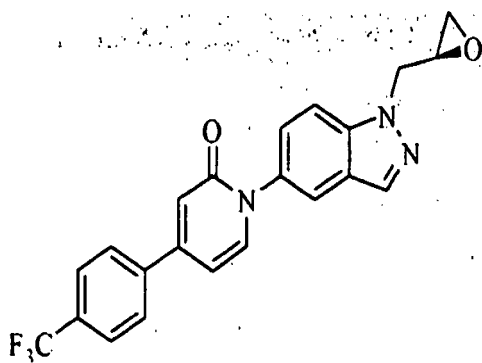
Masa exacta: 474,14

Peso molecular: 474,91

- 5 Se agitó una mezcla de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,56 mmol), (S)-2-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (GRA-B-188) (298 mg, 1,12 mmol) y carbonato de cesio (732 mg, 2,25 mmol) en metilsulfóxido (5 ml) durante la noche a la temperatura ambiental. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y extrajo con diclorometano (2 X 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Se realizó el aislamiento del regioisómero deseado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, de Et_2O a $Et_2O/(Et_2O/MeOH/NH_4OH)$ conc. 90:9:1) 9:1). Se añadió diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) al regioisómero deseado (100 mg, 0,18 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiental durante 2 h, se llevó la reacción a pH = 9 con NaOH 1 N. Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo seco (87 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió HCl (disolución 1,25 M en metanol, 0,22 ml, 0,17 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida y entonces se trituró con diclorometano/hexanos y se trituró el sólido obtenido con dietil éter. Se secó el sólido produciendo el compuesto del título (43 mg, 16%) como un sólido de color crema: p.f. 241-245°C; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,05 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,85 (m, 7H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H); ESI-EM m/z 439 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,7% (AUC), t_R = 15,5 min; $[\alpha]^{23}_D$ +20,5° (c 0,13, metanol).

Ejemplo 48Preparación de clorhidrato de (R)-1-(1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

- a) (S)-1-(1-(Oxiran-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

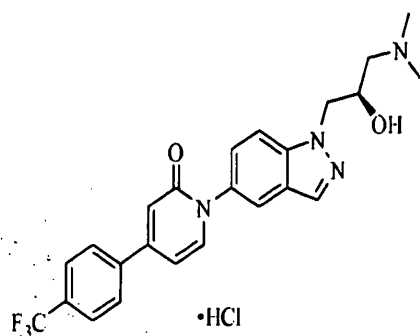
Fórmula química: $C_{22}H_{16}F_3N_3O_2$

Masa exacta: 411,12

Peso molecular: 411,38

- 30 Se agitó una mezcla de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (750 mg, 2,11 mmol), (R)-nosilato de glicidilo (657 mg, 2,53 mmol) y carbonato de cesio (1,03 g, 3,17 mmol) en metilsulfóxido (6 ml) a la temperatura ambiental durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dio el compuesto del título (480 mg, 55%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 5H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 15, 3,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 15,3, 5,7 Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,88 (t ap., J = 4,5 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 4,5, 2,4 Hz, 1H).

- b) Clorhidrato de (R)-1-(1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

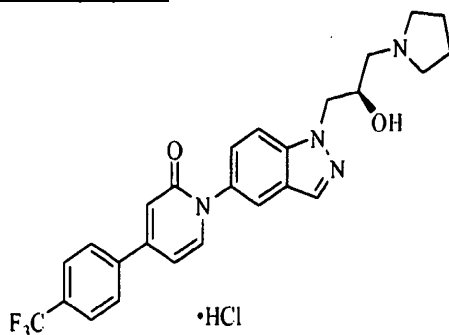


Fórmula química: $C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_2$
Masa exacta: 492,15
Peso molecular: 492,92

A (S)-1-(1-(oxiran-2-ylmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió $LiClO_4$ (775 mg, 7,3 mmol) seguido por dimetilamina (2,4 ml de una disolución 2 M en tetrahidrofurano, 4,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 45°C durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (gel de sílice, de $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 a $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ conc. 90:9:1). Se disolvió el residuo seco (160 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió HCl (disolución 1,25 M en metanol, 0,31 ml, 0,43 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida y secó produciendo el compuesto del título (190 mg, 80%) como un sólido de color amarillo: p.f. 210-213°C; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,50 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 5H), 7,48 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,81 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,78 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H); ESI-EM m/z 457 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,5% (AUC), $t_R = 14,4$ min; $[\alpha]^{23}_D +10,4^\circ$ (c 0,11, metanol).

Ejemplo 49

Preparación de clorhidrato de (R)-1-(1-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



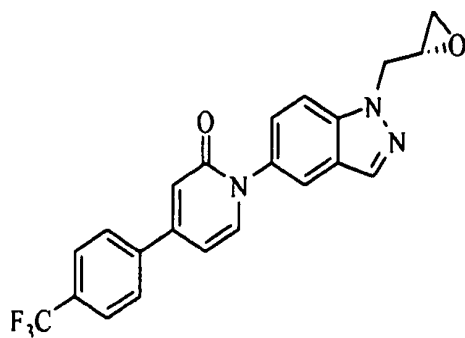
Fórmula química: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$
Masa exacta: 518,17
Peso molecular: 518,96

A (S)-1-(1-(oxiran-2-ylmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió $LiClO_4$ (775 mg, 7,28 mmol) seguido por pirrolidina (0,41 ml, 4,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 45°C durante 4,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (gel de sílice, de $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 a $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ conc. 90:9:1). Se disolvió el residuo seco (197 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió HCl (disolución 1,25 M en metanol, 0,36 ml, 0,45 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida y secó produciendo el compuesto del título (194 mg, 78%) como un sólido de color amarillo: p.f. 116-119°C; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,65 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 5H), 7,47 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,56-2,90 (m a, 6H), 1,89 (s a, 4H); ESI-EM m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 14,5$ min; $[\alpha]^{23}_D +10,8^\circ$ (c 0,11, metanol).

Ejemplo 50

Preparación de clorhidrato de (S)-1-(1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

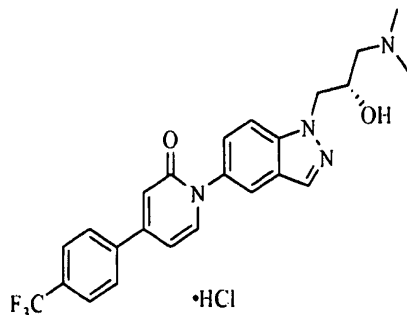
a) (R)-1-(1-(Oxiran-2-ylmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{22}H_{16}F_3N_3O_2$
Masa exacta: 411,12
Peso molecular: 411,38

Se agitó una mezcla de 1-(1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,1 mmol), (S)-(+)-nosilato de glicidilo (0,96 g, 3,7 mmol) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol) en metilsulfóxido (10 ml) a la temperatura ambiental durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dio el compuesto del título (510 mg, 40%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 5H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 15,5, 3,5$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 15,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,88 (t ap., $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 5,0, 3,0$ Hz, 1H).

b) Clorhidrato de (S)-1-(1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

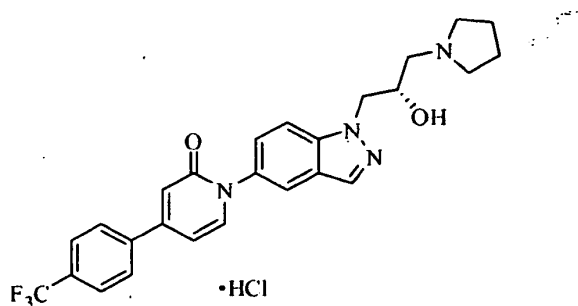


Fórmula química: $C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_2$
Masa exacta: 492,15
Peso molecular: 492,92

A (R)-1-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)-fenil)piridin-2(1H)-ona (230 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió $LiClO_4$ (892 mg, 8,38 mmol) seguido por dimetilamina (2,8 ml de una disolución 2 M en tetrahidrofurano, 5,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a $45^\circ C$ durante 3,75 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó con (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (gel de sílice, de $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 a $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ conc. 90:9:1). Se disolvió el residuo seco (198 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl (disolución 1,25 M en metanol, 0,38 ml, 0,47 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida y secó produciendo el compuesto del título (198 mg, 71%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,42 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 5H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,60 (s a, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,27 (s a, 1H), 2,92-2,88 (m a, 2H), 2,58 (s a, 6H); ESI-EM m/z 457 [$M + H$] $^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 14,5$ min; $[\alpha]^{23}_D -9,5^\circ$ (c 0,14, metanol).

Ejemplo 51

Preparación de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



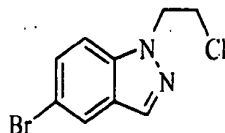
Fórmula química: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$
Masa exacta: 518,17
Peso molecular: 518,96

A (R)-1-(1-(oxiran-2-ilmetil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-piridin-2(1H)-ona (250 mg, 0,61 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió $LiClO_4$ (969 mg, 9,11 mmol) seguido por pirrolidina (0,51 ml, 6,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 45°C durante 3,75 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (gel de sílice, de $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 a $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ conc. 90:9:1). Se disolvió el residuo seco (233 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl (disolución 1,25 M en metanol, 0,42 ml, 0,53 mmol). Se concentró la mezcla a presión reducida y secó produciendo el compuesto del título (240 mg, 76%) como un sólido de color amarillo: 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,60 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 5H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,25-2,75 (m a, 6H), 1,85 (s a, 4H); ESI-EM m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 15,1$ min; $[\alpha]_D^{23} -11,3^\circ$ (c 0,11, metanol).

Ejemplo 52

Preparación de clorhidrato de (+)-1-(1-(2-((1S,4S)-2-oxa-S-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

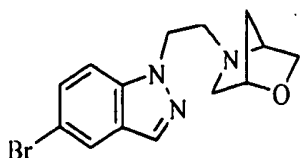
a) 5-Bromo-1-(2-cloroetil)-1H-indazol



Fórmula química: $C_9H_8BrClN_2$
Masa exacta: 257,96
Peso molecular: 259,53

Se añadió 1-bromo-2-cloroetano (2,9 ml, 35 mmol) a una suspensión de 5-bromo-1H-indazol (4,302 g, 21,95 mmol) y Cs_2CO_3 (28,56 g, 87,81 mmol) en DMSO (50 ml) bajo N_2 . Se agitó la suspensión resultante a 25°C durante 6 h. Se añadió H_2O (50 ml) y se enfrió la suspensión resultante en un baño de hielo. Se filtró la suspensión y se secó el sólido a presión reducida produciendo un polvo de color rosa. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/ $EtOAc$ de 19:1 a 5:2) dio el compuesto del título (3,094 g, 54%) como un sólido de color blanco: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

b) 5-(2-(5-Bromo-1H-indazol-1-il)etil)-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

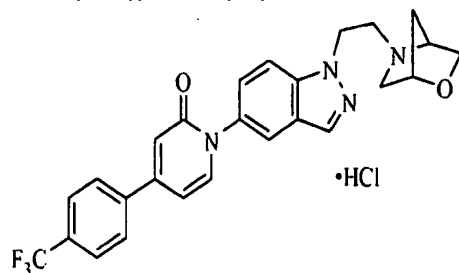


Fórmula química: $C_{14}H_{16}BrN_3O$
Masa exacta: 321,05
Peso molecular: 322,20

Se añadió 5-bromo-1-(2-cloroetil)-1H-indazol (183 mg, 0,703 mmol) a una suspensión de clorhidrato de (1S,4S)-(+)-5-aza-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano (286 mg, 2,11 mmol), K_2CO_3 (485 mg, 3,52 mmol) y KI (117 mg, 0,703 mmol) en DMF (10 ml) bajo N_2 . Se agitó la suspensión resultante a 90°C durante 19 h. Se enfrió la suspensión y se añadió H_2O (10 ml). Se extrajo la disolución acuosa con $EtOAc$ y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera. Se secó la disolución orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida produciendo un aceite viscoso transparente. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos de 100:0 a 0:100/ $(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 9:0,9:0,1)) dio el compuesto del título (88 mg, 39%) como un aceite transparente: 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,92 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,34 (s a, 1H), 3,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 3,34 (s a, 1H),

3,15-3,01 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 21,9$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 9,9$, 1,5 Hz, 1H), 2,47 (d a, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,79-1,60 (m, 1H).

c) Clorhidrato de (+)-1-(1-(2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona

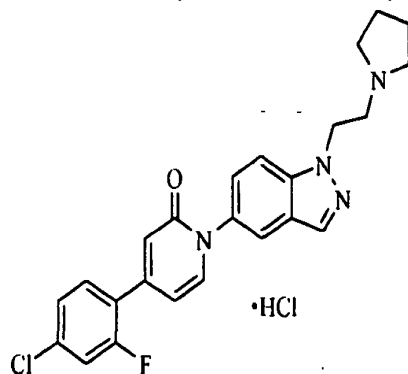


Fórmula química: $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2$
Masa exacta: 516,15
Peso molecular: 516,94

Se desgasificó una suspensión de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (54 mg, 0,23 mmol), 5-(2-(5-bromo-1H-indazol-1-il)etil)-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (88 mg, 0,27 mmol), CuI (52 mg, 0,27 mmol), 8-hidroxiquinolina (7,0 mg, 0,045 mmol) y CS_2SO_4 (81 mg, 0,25 mmol) en DMSO (5 ml), a presión reducida durante 45 min. Se puso la suspensión bajo Ar y se calentó a 130°C con agitación durante 22 h. Se enfrió la suspensión, se añadió NH_4OH y se agitó la suspensión resultante a 25°C durante 30 min. Se hizo pasar la suspensión a través de un lecho de gel de sílice con $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_4OH$ 9:0,9:0,1) de 100:0 a 9:1. Se separaron las fases del filtrado y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida produciendo un aceite viscoso. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/ $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 9:0,9:0,1) de 100:0 a 9:1) dio 13 mg de un aceite viscoso. Se añadió HCl 1,0 M en Et_2O (0,03 ml, 0,03 mmol) a una disolución del aceite viscoso en CH_2Cl_2 (10 ml) bajo N_2 y se agitó la mezcla a 25°C durante 1 h. Se concentró la disolución produciendo el compuesto del título (14 mg, 12%) como un polvo de color crema: p.f. 148-150°C; 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,62-10,50 (m, 0,4H), 10,21-10,09 (m, 0,6H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,96-7,80 (m, 5H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,0$, 1,5 Hz, 1H), 4,93-4,86 (m, 2H), 4,70 (s, 0,6H), 4,61-4,52 (m, 1,4H), 4,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 0,4H), 4,07-4,01 (m, 0,6H), 3,92-3,79 (m, 1,2H), 3,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,6H), 3,71-3,60 (m, 0,8H), 3,59-3,54 (m, 0,6H), 3,51-3,43 (m, 0,4H), 3,22 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,6 H), 2,64 (s, 0,4H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 0,4H), 2,05-1,99 (m, 1H); ESI-EM m/z 481 $[M + H]^+$; $[\alpha]^{24}_D + 15,0^\circ$ (c 1,00, MeOH).

Ejemplo 53

Preparación de clorhidrato de 4-(4-(2-cloro-2-fluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

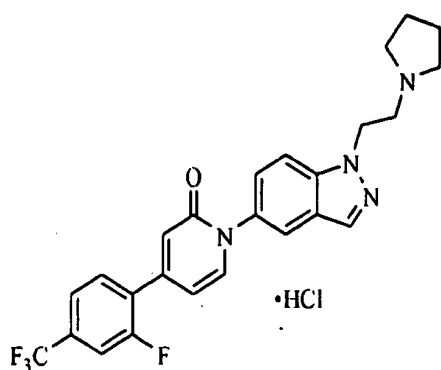


Fórmula química: $C_{24}H_{23}Cl_2FN_4O$
Masa exacta: 472,12
Peso molecular: 473,37

Seguendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2-fluoro-4-clorofenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (26,7 mg, 28%) como sólido de color naranja: p.f. 215-230°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56-7,53 (dd, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,76-6,73 (dd, $J = 7,1$, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H); ESI-EM m/z 437 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 13,1$ min.

Ejemplo 54

Preparación de clorhidrato de 4-(4-(trifluorometil)-2-fluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



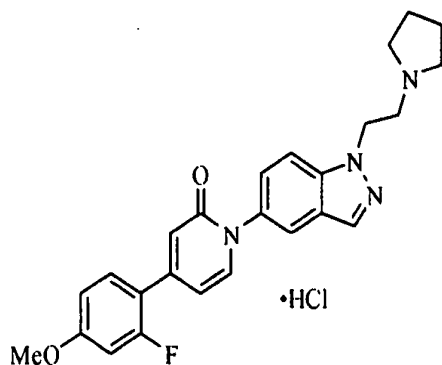
Fórmula química: $C_{25}H_{23}ClF_4N_4O$
 Masa exacta: 506,15
 Peso molecular: 506,92

•HCl

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (40,8 mg, 40%) como un sólido de color marrón: p.f. 80-95°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,57-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 471 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) 96,1% (AUC), t_R = 13,6 min.

10 Ejemplo 55

Preparación de clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-fluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)metil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



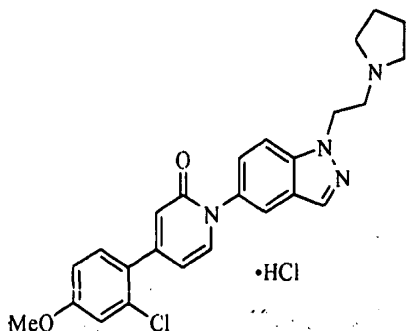
Fórmula química: $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$
 Masa exacta: 468,17
 Peso molecular: 468,95

•HCl

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (82,4 mg, 86%) como un sólido de color marrón anaranjado: p.f. 230-240°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,93-6,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,86 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H); ESI-EM m/z 433 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), t_R = 12,6 min.

Ejemplo 56

25 Preparación de clorhidrato de 4-(4-metoxi-2-clorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



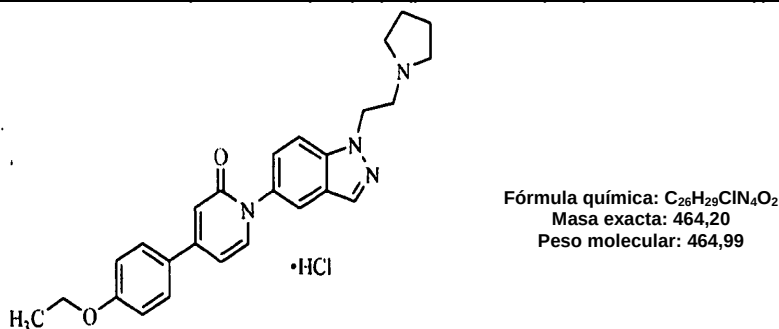
Fórmula química: $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_2$
 Masa exacta: 484,14
 Peso molecular: 485,41

•HCl

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 2-cloro-4-metoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (67,3 mg, 37%) como un sólido de color marrón anaranjado: p.f. 225-235°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,04-7,02 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,65-6,63 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88-3,87 (m, 5H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H); ESI-EM m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 12,9$ min.

Ejemplo 57

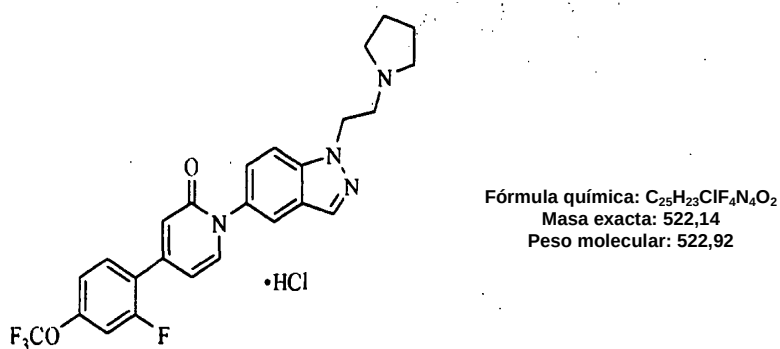
Preparación de clorhidrato de 4-(4-etoxifenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-etoxifenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (54,5 mg, 23%) como un sólido de color naranja: p.f. 255-265°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 3H), 7,55-7,52 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 13,1$ min.

Ejemplo 58

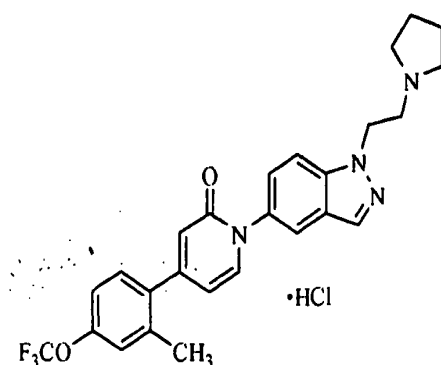
Preparación de clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)-2-fluorofenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 30, pero sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (24,1 mg, 19%) como un sólido de color amarillo: p.f. 215-225°C; ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8, 2\text{H}$), 3,87 (t, $J = 5,8, 2\text{H}$), 3,71 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 4H); ESI-EM m/z 487 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 14,3$ min.

Ejemplo 59

Preparación de clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)-2-metilfenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$
 Masa exacta: 518,17
 Peso molecular: 518,96

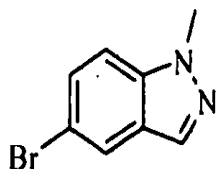
Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 30, pero sustituyendo 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (49,0 mg, 21%) como un sólido de color naranja: p.f. 185-195°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,56-6,54 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,7, 2H$), 3,88 (t, $J = 5,7, 2H$), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H) 2,04-2,00 (m, 2H); ESI-EM m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 14,7$ min.

Ejemplo 60

Preparación de clorhidrato de 4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridina 2(1H)-ona:

a) 5-Bromo-1-metil-1H-indazol

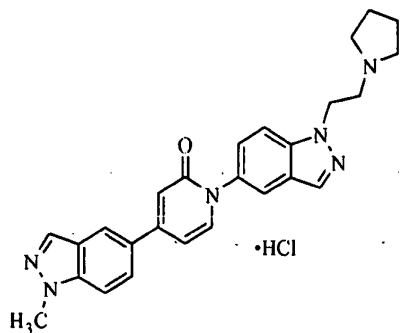
Número de registro Beilstein 127881



Fórmula química: $C_8H_7BrN_2$
 Masa exacta: 209,98
 Peso molecular: 211,06

A una disolución de 5-bromo-1H-indazol (1,0 g, 5,07 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió yodometano (0,41 ml, 6,6 mmol) y K_2CO_3 (3,4 g, 25 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h; se diluyó entonces la reacción con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con una disolución de LiCl al 5% (4x). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (columna ISCO de 40 g, hexanos/EtOAc, de 100:0 a 70:30) dio el compuesto del título (532 mg, 50%) como un polvo de color blanco: 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,47-7,44 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

b) Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridina 2(1H)-ona



Fórmula química: $C_{26}H_{27}ClN_6O$
 Masa exacta: 474,19
 Peso molecular: 474,99

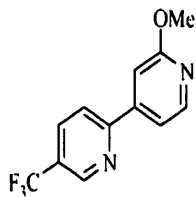
Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 30, pero sustituyendo 5-bromo-1-metil-1H-indazol por la 2-bromo-5-metilpiridina, se preparó el compuesto del título (18,0 mg, 11%) como un sólido de color naranja: p.f. 55-65°C;

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80-7,78 (dd, J = 5,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,7, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (t, J = 5,7, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H) 2,07-1,99 (m, 2H); ESI-EM *m/z* 439 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 96,5% (AUC), *t_R* = 11,0 min.

Ejemplo 61

Clorhidrato de 1-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1*H*-indazol-5-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona

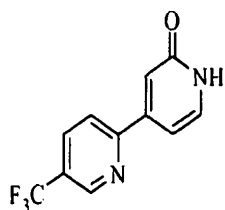
a) 2'-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina



Fórmula química: C₁₂H₉F₃N₂O
Masa exacta: 254,07
Peso molecular: 254,21

Se agitaron 2-bromo-5-trifluorometilpiridina (410 mg, 2,13 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (500 mg, 1,81 mmol), K₂CO₃ (749 mg, 5,43 mmol) y [1,1'-bis-(difosfenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂dppf) (74 mg, 0,091 mmol) en DMSO (2 ml) a vacío durante 30 min. Se purgó el matraz con nitrógeno y se calentó la mezcla hasta 90°C durante 30 min. Con enfriamiento, se diluyó la mezcla con cloruro de metileno y se lavó con una disolución de cloruro de litio al 5% (5x), se secó, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo, de 97:3 a 75:25) proporcionando el compuesto del título (3,37 mg, 62%) como un sólido de color blanco: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06-8,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,49 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).

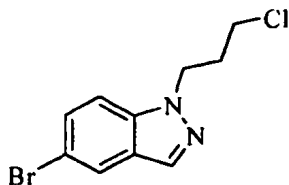
b) 4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C₁₁H₇F₃N₂O
Masa exacta: 240,05
Peso molecular: 240,18

Se agitó 2'-metoxi-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina (337 mg, 1,32 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (200 ml) a 120°C durante 18 h y entonces se concentró. Se disolvió el residuo en MeOH (100 ml) y se basificó con NaOH 6 N y se volvió a concentrar hasta que se hubo eliminado la mayor parte del disolvente. Se separaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío proporcionando el compuesto del título (289 mg, 89%) como un sólido de color blanco: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H) 9,10 (s, 1H), 8,36-8,33 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8, 1H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H).

c) 5-Bromo-1-(3-cloropropil)-1*H*-indazol

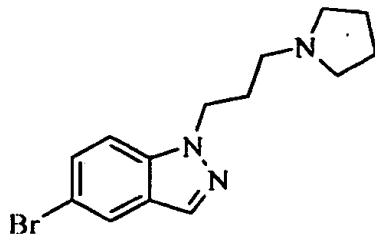


Fórmula química: C₁₀H₁₀BrClN₂
Masa exacta: 271,97
Peso molecular: 273,56

A una disolución de 5-bromo-1*H*-indazol (3,0 g, 15 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (2,0 ml, 20 mmol) y K₂CO₃ (6,33 g, 45,9 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 h; se diluyó entonces la reacción con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con una disolución de LiCl al 5% (4X). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (columna ISCO de 40 g, hexanos/EtOAc, de 95:5 a 65:35) dio el compuesto del título (2,14 g, 51%) como un polvo de color blanco: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 0,5, 1H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz,

1H), 7,48-7,45 (dd, $J = 8,9$, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H) 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) 2,42-2,37 (m, 2H); ESI-EM m/z 273 $[M + H]^+$.

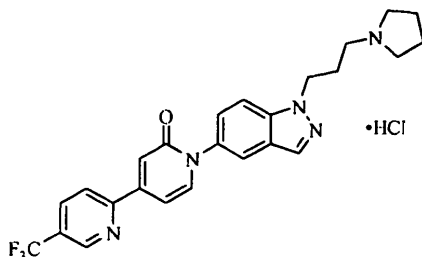
d) 5-Bromo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol



Fórmula química: $C_{14}H_{18}BrN_3$
Masa exacta: 307,07
Peso molecular: 308,22

A una disolución de 5-bromo-1-(3-cloropropil)-1H-indazol (2,14 g, 7,84 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió yoduro de potasio (1,3 mg, 7,8 mmol) y K_2CO_3 (5,40 g, 39,2 mmol) bajo N_2 (g). Entonces se añadió pirrolidina (17,2 ml, 26,6 mmol). Se calentó la reacción hasta 50°C durante 20 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con una disolución de LiCl al 5% (4x). Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se concentraron dando el compuesto del título (2,48 g, cuant.) como un aceite de color marrón: 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (dd, $J = 8,9$, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,44-2,36 (m, 6H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 4H); ESI-EM m/z 308 $[M + H]^+$.

e) Clorhidrato de 1-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol-5-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona



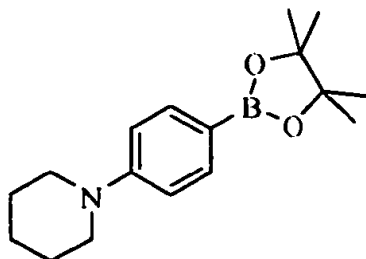
Fórmula química: $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O$
Masa exacta: 503,17
Peso molecular: 503,95

Se hicieron reaccionar 5-bromo-1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indazol (137 mg, 0,444 mmol) y 4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (82 mg, 0,342 mmol) según el ejemplo 37 (etapas e y h) proporcionando el compuesto del título (57,9 mg, 29%) como un sólido de color amarillo: p.f. 110-120°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,29-8,27 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,53-7,51 (dd, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27-7,25 (dd, $J = 7,2$, 1,9 Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 6,5$, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H) 2,03-1,99 (m, 2H); ESI-EM m/z 468 $[M + H]^+$; HPLC (Método D) >99% (AUC), $t_R = 18,0$ min.

Ejemplo 62

Preparación de clorhidrato de 4-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina

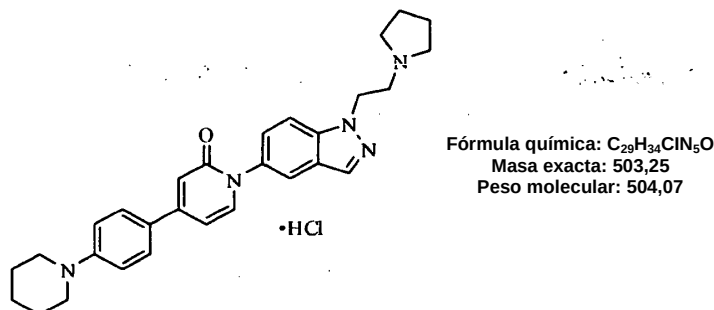


Fórmula química: $C_{17}H_{26}BNO_2$
Masa exacta: 287,21
Peso molecular: 287,20

A una disolución de 1-(4-bromofenil)piperidina (250 mg, 1,04 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadió *bis*-pinacolato-diboro (314 mg, 1,24 mmol) y KOAc (306 mg, 3,12 mmol). Se desgasificó la reacción a vacío durante 30 min., entonces se purgó el matraz con N_2 (g). Se añadió $PdCl_2dppf$ (85 mg, 0,104 mmol), entonces se calentó la reacción hasta 60°C durante 20 h. Con enfriamiento, se diluyó entonces la reacción con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con una disolución de LiCl al 5% (4x). Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se concentraron. La

purificación mediante cromatografía ultrarrápida (columna ISCO de 12 g, cloruro de metileno/[MeOH/NH₄OH 10:1]), de 100:0 a 85:15) dio el compuesto del título (262 mg, 86%) como un polvo de color blanco: ESI-EM m/z 288 [M+H]⁺.

b) Clorhidrato de 4-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



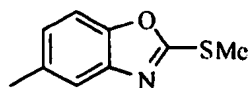
Siguiendo el procedimiento en el ejemplo 1, pero sustituyendo 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (268 mg, 0,434 mmol) por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (54,5 mg, 23%) como un sólido de color naranja: punto de fusión (p.f.) 80-90°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,55-7,53 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,87-6,85 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1 H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,72-3,66 (m, 6H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 6H), 1,83 (m, 2H); ESI-EM m/z 468 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 97,1% (AUC), t_R = 10,2 min.

Ejemplo 63

Preparación de clorhidrato de 4-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

a) 5-Metil-2-(metiltio)benzo[d]oxazol

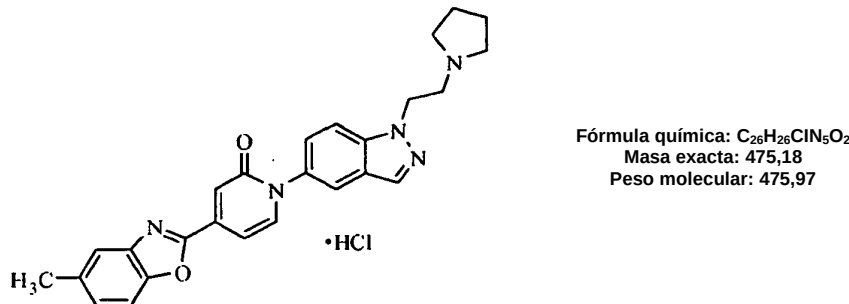
Número de registro Beilstein 4849575



Fórmula química: C₉H₉NOS
Masa exacta: 179,04
Peso molecular: 179,24

A una disolución de 5-metilbenzoxazolin-2-tiona (1,0 g, 6,2 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió yodometano (0,6 ml, 9,9 mmol) y K₂CO₃ (3,4 mg, 24,8 mmol). Se purgó el matraz con N₂ (g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces se filtró la reacción a través de Celite, se enjuagó con acetona y entonces se concentraron las fases orgánicas. Se disolvió el sólido resultante en EtOAc y se lavó con agua (3x). Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (columna ISCO de 12 g, hexanos/EtOAc, de 95:5 a 70:30) dio el compuesto del título (1,04 g, 93%) como un polvo de color blanco: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); ESI-EM m/z 180 [M + H]⁺.

b) Clorhidrato de 4-(5-metilbenzo[d]oxazol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

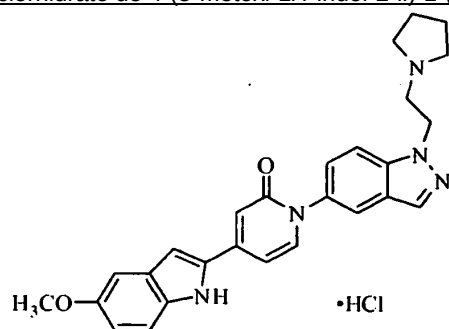


Se agitaron 1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)-4-(trimetilestannil)piridin-2(1H)-ona (preparada según el ejemplo 30, etapa a) (250 mg, 0,530 mmol), 5-metil-2-(metiltio)benzo[d]oxazol (198 mg, 1,11 mmol), bromuro de cobre (II) (331 mg, 1,16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (61 mg, 0,053 mmol) en THF seco (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 70°C durante 20 h. Con enfriamiento, se diluyó la mezcla con

THF, se filtró a través de Celite y se enjuagó con THF/cloruro de metileno. Se concentraron las fases orgánicas y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (columna ISCO de 40 g que se eluyó con cloruro de metileno y metanol/amoniaco (10:1); del 100% de cloruro de metileno al 15% de metanol/amoniaco a lo largo de 35 min. a 40 ml/min) entonces se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa. Se concentraron las fracciones apropiadas y se repartieron entre cloruro de metileno y Na₂CO₃. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando la base libre. Ésta se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se trató con 1 equivalente de HCl 2 M en Et₂O y se concentró la mezcla proporcionando el compuesto del título (55,8 mg, 24%) como un sólido de color amarillo p.f. 270-280°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,58-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,22 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,7, 2H), 3,88 (t, J = 5,7, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H) 2,04-2,01 (m, 2H); ESI-EM *m/z* 440 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,7% (AUC), *t_R* = 13,1 min.

Ejemplo 64

Preparación de clorhidrato de 4-(5-metoxi-1*H*-indol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

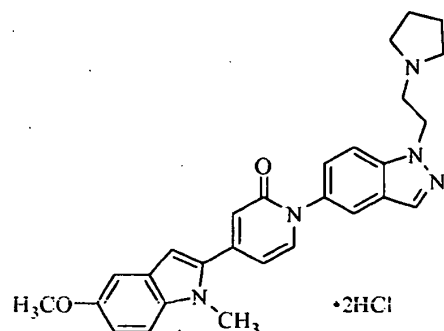


Fórmula química: C₂₇H₂₆ClN₅O₂
Masa exacta: 489,19
Peso molecular: 490,00

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 5-metoxiindol-2-borónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (67 mg, 68%) como un sólido de color amarillo: p.f. 275-280°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68-7,67 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,90-6,88 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,67 (m a, 2H), 3,22-3,12 (m a, 2H), 2,20-2,11 (m a, 2H), 2,08-1,97 (m a, 2H); ESI-EM *m/z* 454 [M + H]⁺; HPLC (Método C) >99% (AUC), *t_R* = 12,4 min.

Ejemplo 65

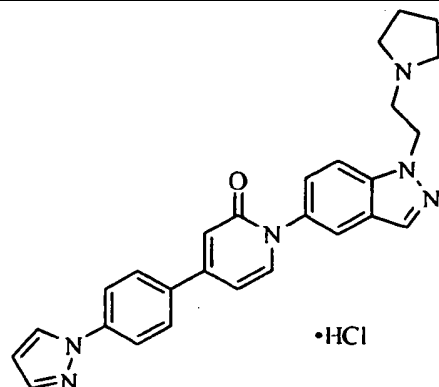
Preparación de diclorhidrato de 4-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula química: C₂₈H₃₁Cl₂N₅O₂
Masa exacta: 539,19
Peso molecular: 540,48

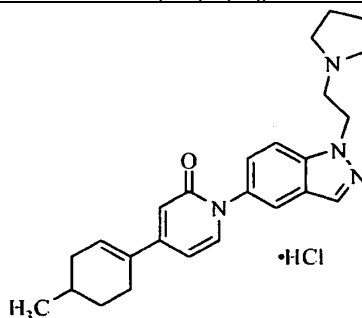
Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvió 4-(5-metoxi-1*H*-indol-2-il)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (47 mg, 0,10 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60%, 5 mg, 0,12 mmol). Después de 20 minutos se añadió MeI (21 mg, 9,3 μl, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se separó el sólido mediante filtración, se purificó mediante HPLC preparativa y se convirtió en el diclorhidrato como en el ejemplo 1 proporcionando el compuesto del título (10 mg, 18%) como un sólido de color amarillo: ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96-6,94 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 3H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m a, 2H), 3,18 (m a, 2H), 2,17 (m a, 2H), 2,03 (m a, 2H); ESI-EM *m/z* 468 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,8% (AUC), *t_R* = 12,8 min.

Ejemplo 66

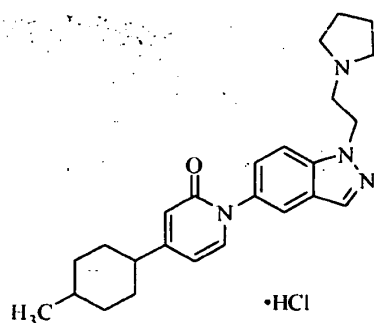
Preparación de clorhidrato de 4-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: $C_{27}H_{27}ClN_6O$
 Masa exacta: 486,19
 Peso molecular: 487,00

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-(1H-pirazol-1-il)fenilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (64 mg, 60%) como un sólido de color marrón: p.f. 271-275°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 5H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,1$, 2,0 Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,76-3,68 (m a, 2H), 3,21-3,13 (m a, 2H), 2,22-2,12 (m a, 2H), 2,08-1,96 (m a, 2H); ESI-EM m/z 451 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) 95,1% (AUC), $t_R = 11,7$ min.

Ejemplo 67Preparación de clorhidrato de 4-(4-metilciclohex-1-enil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo ácido 4-metilciclohex-1-enilborónico por el ácido fenilborónico, se preparó el compuesto del título (76 mg, 54%) como un sólido de color naranja: p.f. 256-260°C; 1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (dd, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 6,70-6,68 (dd, $J = 7,3$, 1,9 Hz, 1H), 6,57-6,54 (m, 2H), 4,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ESI-EM m/z 403 $[M + H]^+$; HPLC (Método C) >99% (AUC), $t_R = 13,4$ min.

Ejemplo 68Preparación de clorhidrato de 4-(4-metilciclohexil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula química: $C_{25}H_{33}ClN_4O$
 Masa exacta: 440,23
 Peso molecular: 441,01

Se hizo reaccionar 4-(4-metilciclohex-1-enil)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,12 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo I (etapa d) proporcionando el compuesto del título (mezcla de isómeros E y Z) (31 mg, 60%) como un sólido de color blanco: p.f. 80-85°C; ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 6,54-6,45 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,7,1-3,64 (m a, 2H), 3,29-3,28 (m a, 3H), 2,61-2,55 (t, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 0,6H), 2,48-2,41 (t, *J* = 13,2 Hz, 0,4H), 2,02 (s, 4H), 1,97-1,67 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 3H), 1,34 (q, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); ESI-EM *m/z* 405 [M + H]⁺; HPLC (Método C) 98,6% (AUC), *t_R* = 13,4 min.

Ensayo de unión I al receptor de la hormona concentradora de melanina humana (MCH₁)

Se realizó la evaluación de la afinidad de los compuestos por el receptor de MCH₁ humana en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas determinada en un ensayo de unión a radioligandos, tal como se describe en MacDonald *et al.*, "Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation", *Mol Pharmacol.*, 58:217 (2000). Se incubaron homogeneizados de membrana celular (5 µg de proteína) durante 60 min. a 22°C con [¹²⁵I][Phe¹³,Tyr¹⁹]-MCH 0,1 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contenía Hepes 25 mM/Tris (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM y albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5%. Se determinó la unión no específica en presencia de MCH 0,1 µM. Después de la incubación, se filtraron las muestras rápidamente a vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) y se enjuagaron varias veces con un tampón enfriado con hielo que contenía Hepes 25 mM/Tris (pH 7,4), NaCl 500 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM y BSA al 0,1% usando un colector de células para 96 muestras (Unifilter, Packard). Se secaron los filtros, entonces se contaron para determinar la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

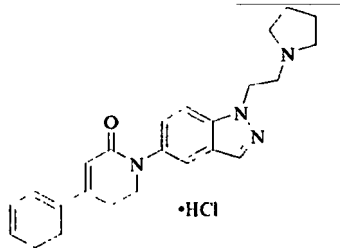
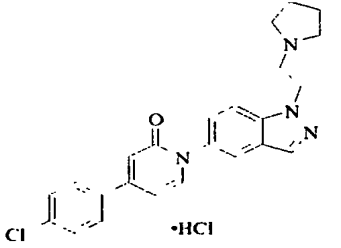
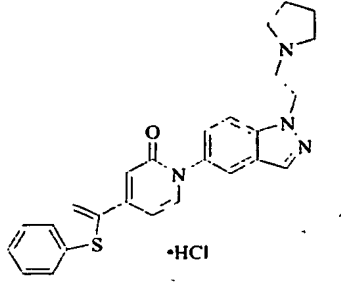
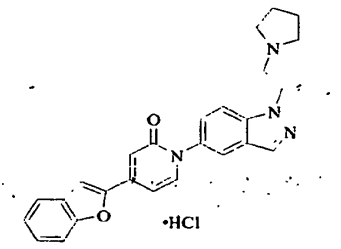
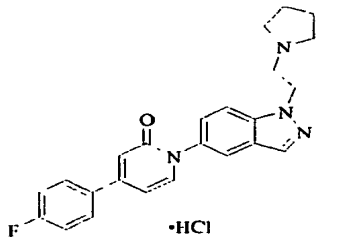
Los resultados se expresan como la inhibición en porcentaje de la unión específica a radioligandos control. Se determinaron el valor de CI₅₀ (concentración que produce una inhibición que es la mitad de la máxima de la unión específica control) y el coeficiente de Hill (*n_H*) mediante análisis de regresión no lineal de la curva de competencia usando un ajuste de curva de la ecuación de Hill. Se calculó la constante de inhibición (*K_i*) a partir de la ecuación de Cheng Prusoff: (*K_i* = CI₅₀/(1+(L/*K_D*))), en la que L = concentración de radioligando en el ensayo y *K_D* = afinidad del radioligando por el receptor).

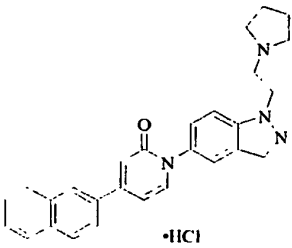
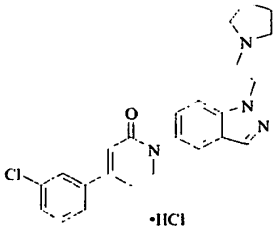
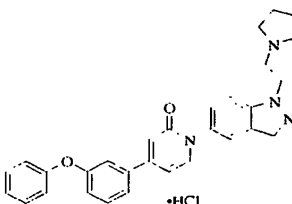
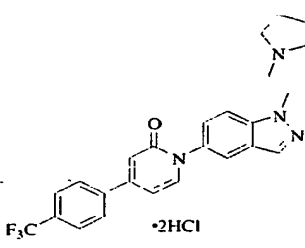
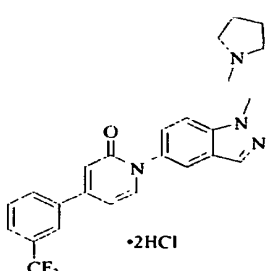
Ensayo de unión II para el receptor de la hormona concentradora de melanina humana (MCH₁)

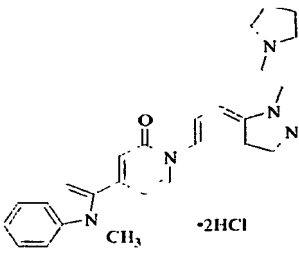
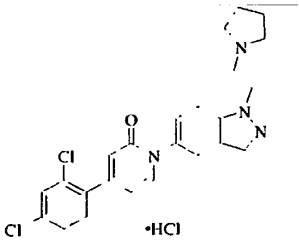
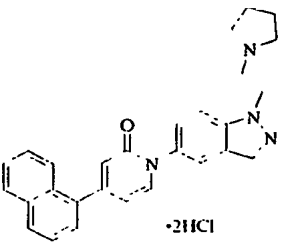
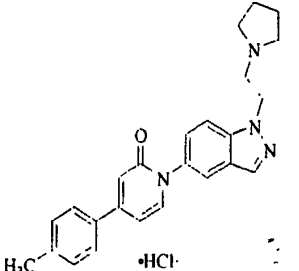
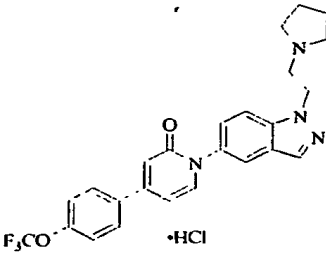
Se realizó la evaluación de la afinidad de los compuestos por el receptor de MCH₁ humana usando 4-(benciloxi)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona trimarcada con [³H] y membranas preparadas a partir de células CHO-K1 estables que expresan el receptor de MCH₁ humana obtenido de Euroscreen (lote 1138). Se incubaron homogeneizados de membrana celular (8,92 µg de proteína) durante 60 min. a 25°C con 1,4 nM del compuesto marcado con [³H] en ausencia o presencia del compuesto de prueba en tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Se determinó la unión no específica en presencia de 1-(5-(4-cianofenil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)urea 50 µM. Después de la incubación, se filtraron las muestras rápidamente a vacío a través de filtros Skatron 11731, se empaparon previamente en polietilenimina al 0,5%, y se lavaron con tampón Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, pH 7,4, (ajuste de lavado 9,9,0) usando un colector de células Skatron. Se contaron los filtros para determinar la radiactividad en un contador de centelleo líquido (Tri-Carb 2100TR, Packard) usando un cóctel de centelleo (Ultima Gold MV, Perkin Elmer).

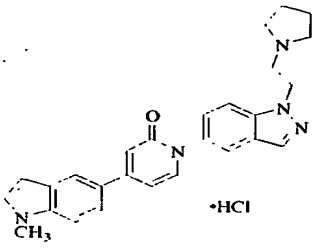
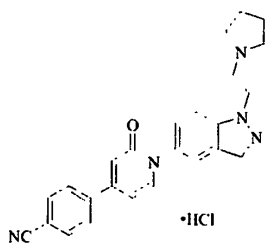
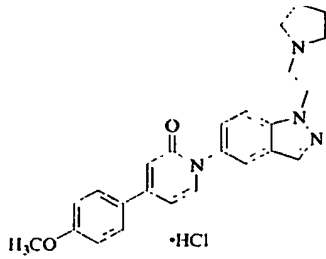
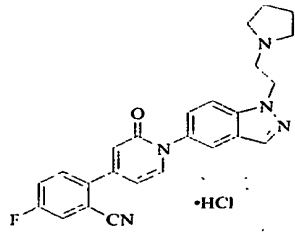
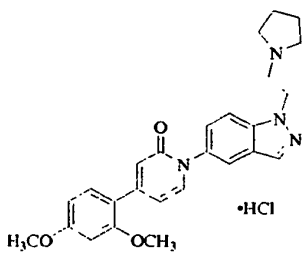
Los resultados se expresan como una inhibición en porcentaje de la unión específica que es la mitad de la máxima de la unión específica control) y el coeficiente de Hill (*n_H*) mediante análisis de regresión no lineal de la curva de competencia usando el ajuste de curva de la ecuación de Hill. Se calculó la constante de inhibición (*K_i*) a partir de la ecuación de Cheng Prusoff: (*K_i* = CI₅₀/(1+(L/*K_D*))), en la que L = concentración de radioligando en el ensayo y *K_D* = afinidad del radioligando al receptor.

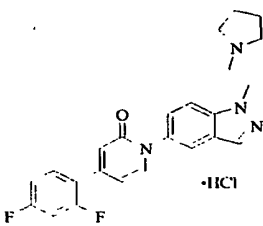
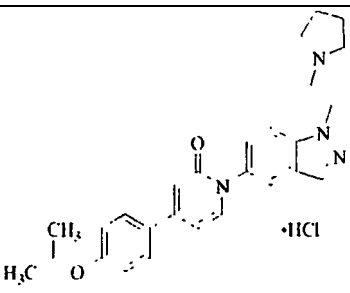
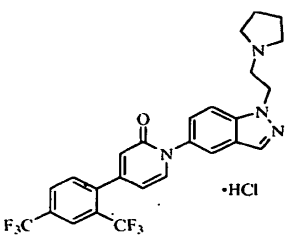
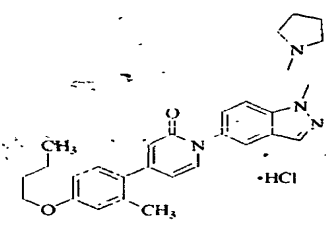
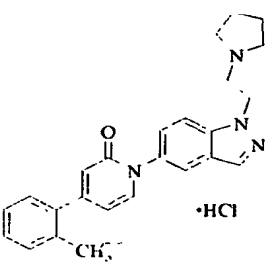
Mediante los métodos descritos anteriormente, se sintetizaron los compuestos enumerados en la tabla 1 y se sometieron a ensayo para determinar la actividad biológica. Todos los compuestos en la tabla 1 mostraron una *K_i* inferior o igual a 3,5 µM en el ensayo de unión a MCH₁ I o II.

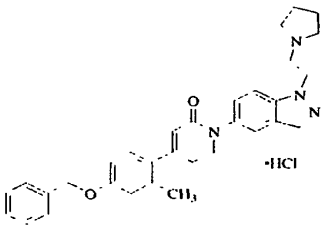
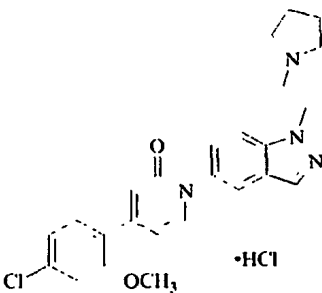
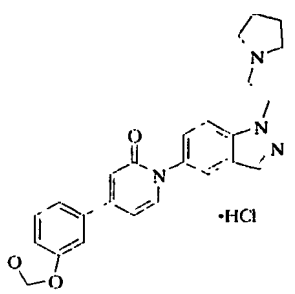
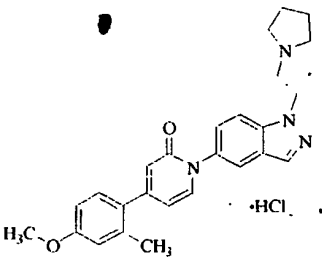
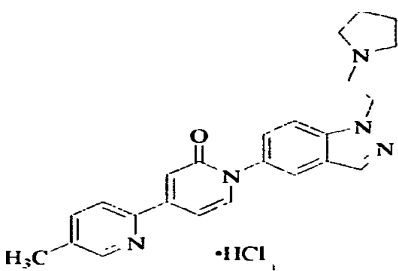
Ej. n.º	Estructura	Espec. de masas	Datos de ^1H -RMN
1		385	^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 4H), 6,97-6,96 (m, 2H), 4,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H)
2		419	^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H)
3		441	^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,06-7,02 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)
4		425	^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56-7,53 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H)
5		403	^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,77 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,87-6,85 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H)

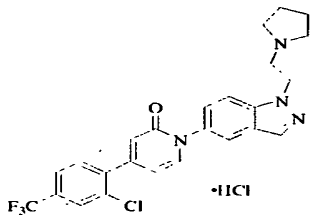
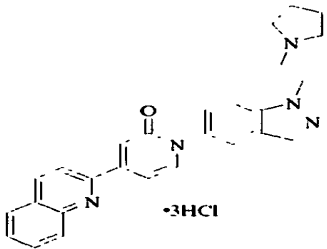
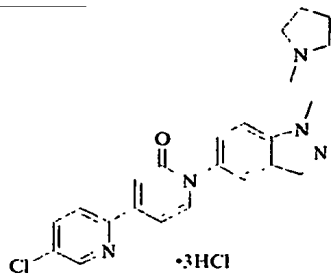
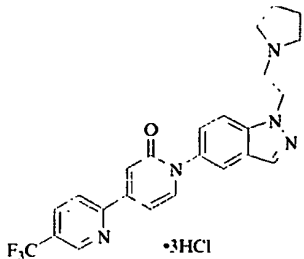
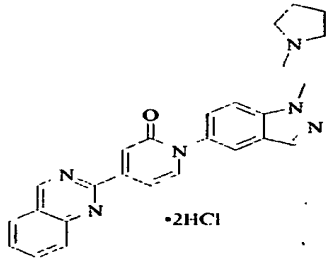
6	 •HCl	435	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H)
7	 •HCl	419	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,79-7,78 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 3H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H)
8	 •HCl	477	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,10 (dt, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83-6,81 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)
9	 •2HCl	453	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 3H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,89-6,87 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)
10	 •2HCl	453	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,08-7,99 (m a, 2H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,44 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90-6,89 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H)

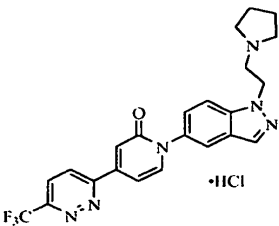
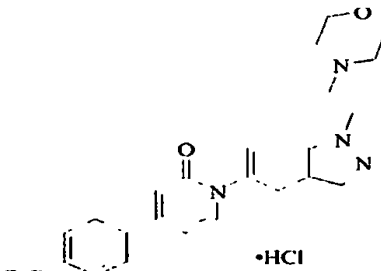
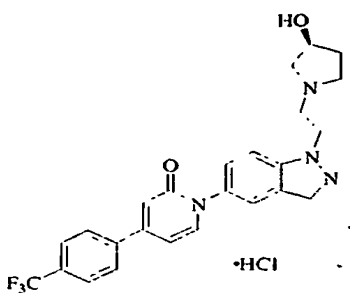
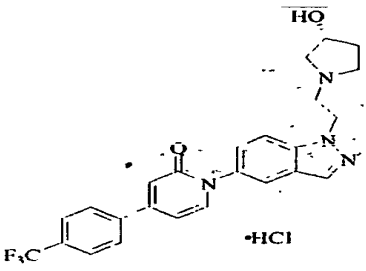
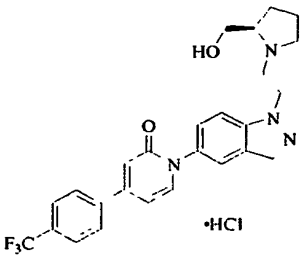
11		438	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,71-10,48 (sa, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,1 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,66-6,63 (dd, <i>J</i> = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H) 1,99-1,83 (m, 4H)
12		453	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56-7,54 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,22-6,20 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,90 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H)
13		435	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,70-6,68 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 4,97-4,96 (m a, 2H), 3,86 (m a, 2H), 3,67-3,66 (m a, 2H), 3,06-2,96 (m a, 2H), 2,13-2,08 (m a, 4H)
14		399	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,54-7,52 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,86 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,43-3,42 (m a, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 4H)
15		469	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,55-7,3 (dd, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 6,88-6,86 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H)

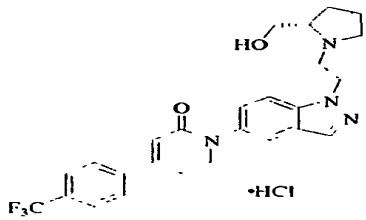
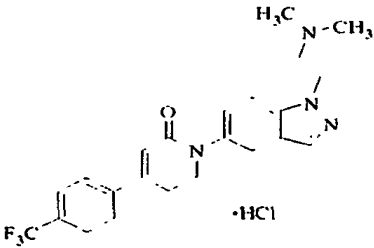
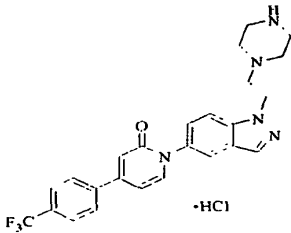
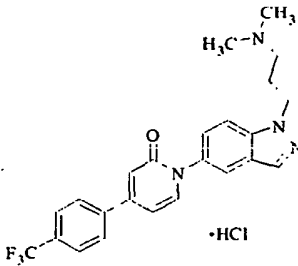
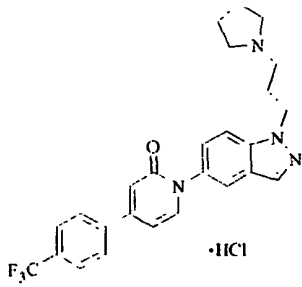
16		438	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60-7,58 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87-3,85 (s solapante con m, 5H), 3,80-3,10 (m a, 4H), 2,09 (m a, 4H)
17		410	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53-7,51 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,66 (m a, 2H), 3,26 (m a, 4H), 2,01 (m a, 4H)
18		415	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,78-7,43 (m, 3H), 7,56-7,53 (dd, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96-6,94 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,88-3,86 (s solapante con m, 5H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H)
19		428	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,63-7,59 (dt, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,57-7,53 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,73-6,70 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89-3,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72-3,61 (ma, 2H), 3,26-3,15 (m a, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H)
20		445	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,70-6,67 (m, 2H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 8H), 3,73-3,69 (m a, 2H), 3,19-3,16 (m a, 2H), 2,17-2,16 (m a, 2H), 2,03-2,01 (m a, 2H)

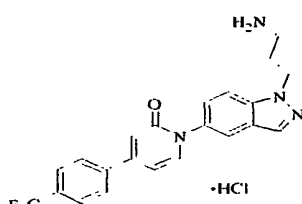
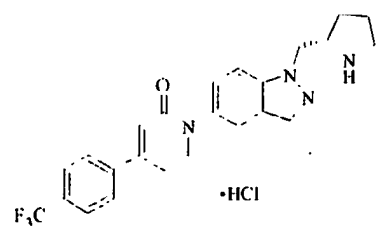
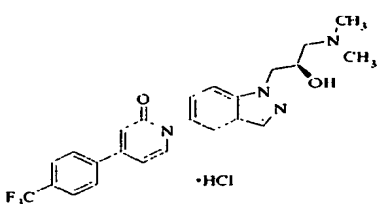
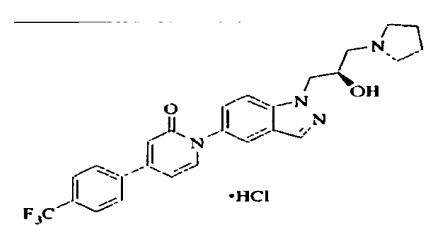
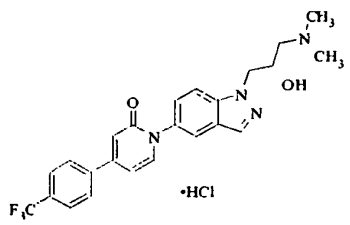
21		421	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,55-7,53 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,74-6,71 (dt, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,88 (t, $J = 5,8, 2\text{H}$), 3,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,56-3,32 (m a, 4H), 2,20-1,91 (m a, 4H)
22		443	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,54-7,51 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,05-7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86-6,84 (m, 2H), 4,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 3,84 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,50-3,32 (m a, 4H), 2,15-2,01 (m a, 4H), 1,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H)
23		521	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7, 1\text{H}$), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,53-6,51 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,87-4,84 (m a, 2H), 3,81-3,68 (m a, 2H), 3,44-3,34 (m a, 4H), 2,12-1,94 (m a, 4H)
24		471	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,86-6,84 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,58-6,56 (m, 2H), 4,89 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,16 (m a, 2H), 2,04-2,00 (m a, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)
25		399	$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,55-6,53 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,76-3,67 (m a, 2H), 3,19-3,15 (m a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22-2,1 (m a, 2H), 2,03-2,01 (m a, 2H)

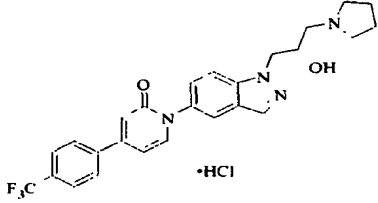
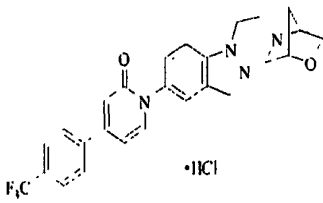
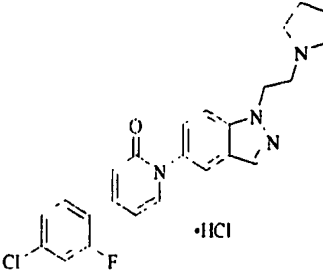
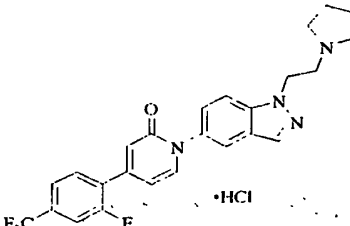
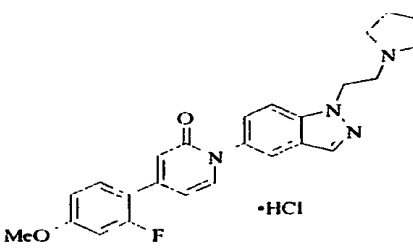
26		505	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 5,3, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95-6,93 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,55-6,53 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88-3,79 (m a, 2H), 3,34-3,32 (m a, 4H), 2,38 (s, 3H) 2,16-2,00 (m a, 4H)
27		449	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,54-7,52 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,09 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,7, 2H), 3,80-3,33 (m a, 4H), 2,17-2,00 (m a, 4H)
28		429	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73-7,71 (dd, J = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, J = 7,9, 1H), 7,32-7,30 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,8, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74-3,69 (m a, 2H), 3,20-3,15 (m a, 2H), 2,19-2,16 (m a, 2H), 2,03-2,00 (m a, 2H)
29		429	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,56-6,53 (m, 2H), 4,92-4,85 (m a, 2H), 3,90-3,79 (m a, 5H), 3,75-3,32 (m a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,01 (m a, 4H)
30		400	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 3H), 7,54-7,51 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17-7,15 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 4,92-4,84 (m a, 2H), 3,74-3,55 (m a, 2H), 3,25-3,06 (m a, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,09-1,88 (m a, 4H)

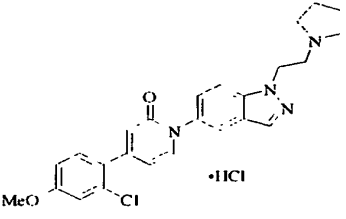
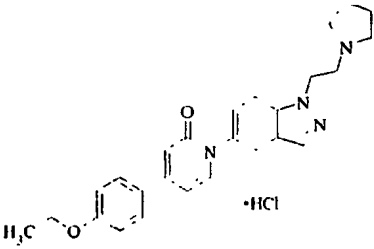
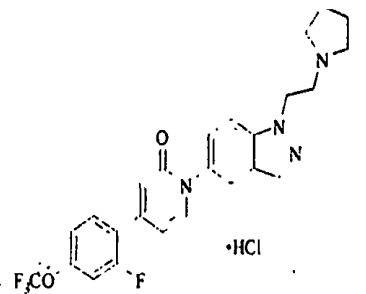
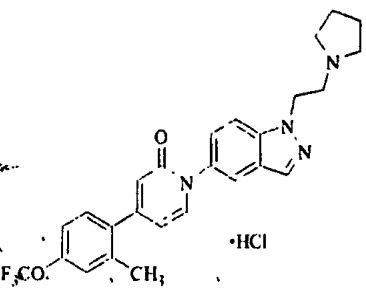
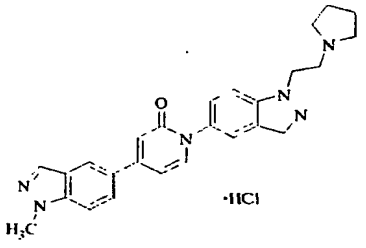
31	 •HCl	487	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63-6,62 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,6, 2H), 3,87 (t, J = 5,6, 2H), 3,80-3,57 (m a, 2 H), 3,20-3,02 (m a, 2H), 2,23-194 (m a, 4H)
32	 •3HCl	436	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60-7,58 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,23 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,9, 2H), 3,88 (t, J = 5,9, 2H), 3,75-3,70 (m, 2 H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H)
33	 •3HCl	420	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,77-8,69 (m, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03-8,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,22 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,8, 2H), 3,89 (t, J = 5,8, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H)
34	 •3HCl	454	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,29-8,27 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84-7,82 (2 d solapantes, J = 8,9, 7,0 Hz, 2H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27-7,25 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,8, 2H), 3,87 (t, J = 5,8, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)
35	 •2HCl	437	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,69-7,67 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,60-7,57 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,8, 2H), 3,88 (t, J = 5,9, 2H), 3,75-3,70 (m, 2 H), 3,21-3,16 (m a, 2H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)

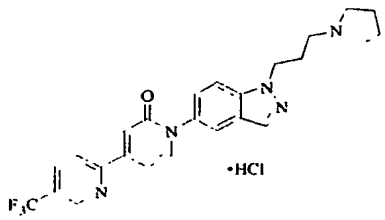
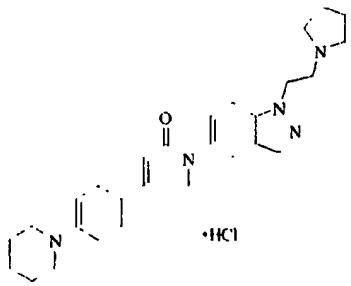
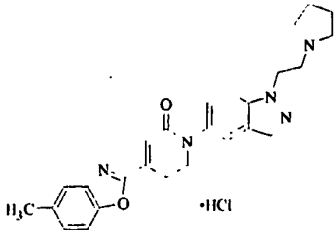
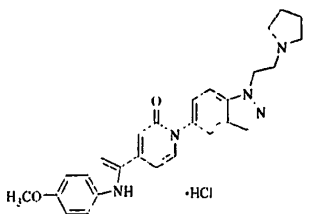
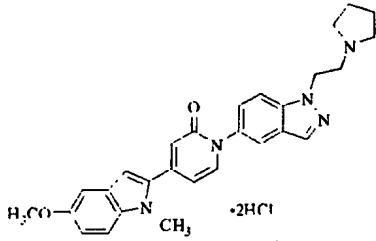
36		455	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58-7,56 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36-7,34 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,9, 2H), 3,88 (t, J = 5,9, 2H), 3,72-3,70 (m a, 2 H), 3,21-3,15 (m a, 2H), 2,19-2,17 (m, 2H), 2,09-2,07 (m, 2H)
37		469	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,58 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 5H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (a, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,20 (a, 2H)
38		469	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,65 (s a, 0,4H), 10,41 (s a, 0,6H), 8,28 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94-7,85 (m, 5H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,60 (a, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H)
39		469	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,40 (s a, 0,3H), 10,31 (s a, 0,5H), 8,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,14-3,13 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H)
40		483	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,93-7,85 (m, 5H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H)

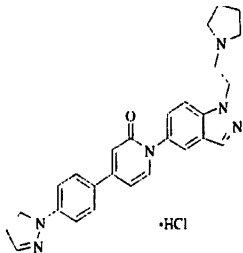
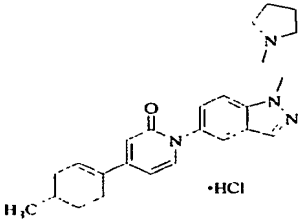
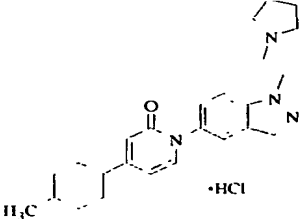
41		483	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 5H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H)
42		427	¹ H-RMN (500 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,76 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 5H), 7,55-7,53 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,65-3,64 (m, 2H), 2,86 (s, 6H)
43		468	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 5H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,87-4,85 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 6H), 3,38-3,31 (m, 4H)
44		441	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,85 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 5H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,26-2,22 (m, 2H)
45		467	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,26 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,88-7,84 (m, 5H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H)

46		413	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,89-7,80 (m, 8H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H)
47		439	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,05 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,85 (m, 7H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H)
48		457	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,50 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 5H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,40 (s a, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,81 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H)
49		483	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,65 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 5H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,33 (s a, 1H), 3,56-2,90 (m a, 6H), 1,89 (s a, 4H)
50		457	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,42 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 5H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,60 (s a, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,27 (s a, 1H), 2,92-2,88 (m a, 2H), 2,58 (s a, 6H)

51		483	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 5H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,25-2,75 (m a, 6H), 1,85 (s a, 4H)
52		481	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,62-10,50 (m, 0,4H), 10,21-10,09 (m, 0,6H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,96-7,80 (m, 5H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,93-4,86 (m, 2H), 4,70 (s, 0,6H), 4,61-4,52 (m, 1,4H), 4,22 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 0,4H), 4,07-4,01 (m, 0,6H), 3,92-3,79 (m, 1,2H), 3,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 0,6H), 3,71-3,60 (m, 0,8H), 3,59-3,54 (m, 0,6H), 3,51-3,43 (m, 0,4H), 3,22 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 0,6 H), 2,64 (s, 0,4H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,12 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 0,4H), 2,05-1,99 (m, 1H)
53		437	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,56-7,53 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,76-6,73 (dd, <i>J</i> = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H)
54		471	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,68-7,65 (nr, 2H), 7,57-7,54 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H)
55		433	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,55-7,53 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,93-6,91 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,86 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 4,89 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H)

56		449	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6, Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,04-7,02 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,65-6,63 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88-3,87 (m, 5H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H)
57		429	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 3H), 7,55-7,52 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 2H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H)
58		487	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,56-7,54 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,89 (t, J = 5,8, 2H), 3,87 (t, J = 5,8, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 4H)
59		483	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,56-6,54 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,7, 2H), 3,88 (t, J = 5,7, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H)
60		439	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80-7,78 (dd, J = 5,8, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,7, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (t, J = 5,7, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H)

61	 •HCl	468	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,29-8,27 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53-7,51 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,25 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,5, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H) 2,03-1,99 (m, 2H)
62	 •HCl	468	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,55-7,53 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,87-6,85 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,72-3,66 (m, 6H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 6H), 1,83 (m, 2H)
63	 •HCl	440	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,58-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,22 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,7, 2H), 3,88 (t, J = 5,7, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H) 2,04-2,01 (m, 2H)
64	 •HCl	454	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68-7,67 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,90-6,88 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,67 (m a, 2H), 3,22-3,12 (m a, 2H), 2,20-2,11 (m a, 2H), 2,08-1,97 (m a, 2H)
65*	 •2HCl	468	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57-7,55 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96-6,94 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 3H), 4,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (m a, 2H), 3,18 (m a, 2H), 2,17 (m a, 2H), 2,03 (m a, 2H)

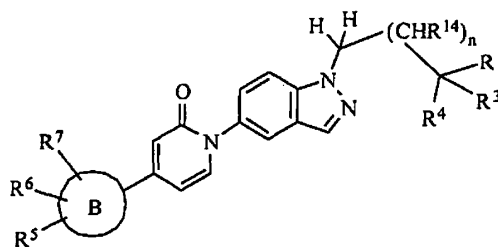
66		451	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 5H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76-3,68 (m a, 2H), 3,21-3,13 (m a, 2H), 2,22-2,12 (m a, 2H), 2,08-1,96 (m a, 2H)
67		403	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,47 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 6,70-6,68 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 6,57-6,54 (m, 2H), 4,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
68		405	¹ H-RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 6,54-6,45 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 3,71-3,64 (m a, 2H), 3,29-3,28 (m a, 3H), 2,61-2,55 (t, J = 8,5, 0,6 Hz, 0,6H), 2,48-2,41 (t, J = 13,2 Hz, 0,4H), 2,02 (s, 4H), 1,97-1,67 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 3H), 1,34 (q, J = 13,1 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H)

*Se estima que K_i para Cl₅₀ es de aproximadamente 3 micromolar basado en la inhibición en porcentaje medida.

La presente invención no se limita a los compuestos encontrados en los ejemplos anteriores, y también pueden prepararse muchos otros compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención usando los procedimientos expuestos en los esquemas sintéticos anteriores. La preparación de compuestos de fórmula I adicionales usando estos métodos resultará evidente para un experto en las técnicas químicas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

en la que

n es 0 ó 1;

R es NR^1R^2 , en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente H y alquilo opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 , juntos con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos además del átomo de N mostrado;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o alquilo; o R o bien puede combinarse con o bien R^3 o bien R^4 para formar un pirrolidin-2-ilo opcionalmente sustituido;

B se selecciona de arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, -OH, -O-alquilo, alquilo, halo, $-\text{CF}_3$ y -CN, -O-arilo, heteroarilo, heterocíclico; y

R^{14} es H u -OH; y

siempre que cuando n es 0, R^3 y R^4 son H y R es pirrolidin-1-ilo, entonces

(a) cuando B es un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, al menos un heteroátomo de dicho heterociclo aromático monocíclico es adyacente a la posición en la que B se une al resto de piridinona, y

(b) cuando B es fenilo que está sustituido en la posición 2 con metoxilo o en la posición 3 con metilo, hay al menos un sustituyente adicional en el anillo de fenilo;

y en la que

(a) "arilo" significa un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, anillo aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros o anillo aromático tricíclico de 13 ó 14 miembros;

(b) "heteroarilo" significa un anillo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, anillo heteroaromático bicíclico de 9 ó 10 miembros o anillo heteroaromático tricíclico de 13 ó 14 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, N o S; y

(c) "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

2. Compuesto según la reivindicación 1, con la condición adicional de que cuando n es 0, R^3 y R^4 son H, R es pirrolidin-1-ilo y B es un heterociclo aromático bicíclico, entonces o bien

(i) al menos un heteroátomo de dicho heterociclo aromático bicíclico es adyacente a la posición en la que B se une al resto de piridinona, o bien

(ii) el anillo de dicho heterociclo aromático bicíclico que se une al resto de piridinona no contiene un heteroátomo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-hidroxiimetilpirrolidin-1-ilo, dimetilamino, piperazin-1-ilo, amino y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

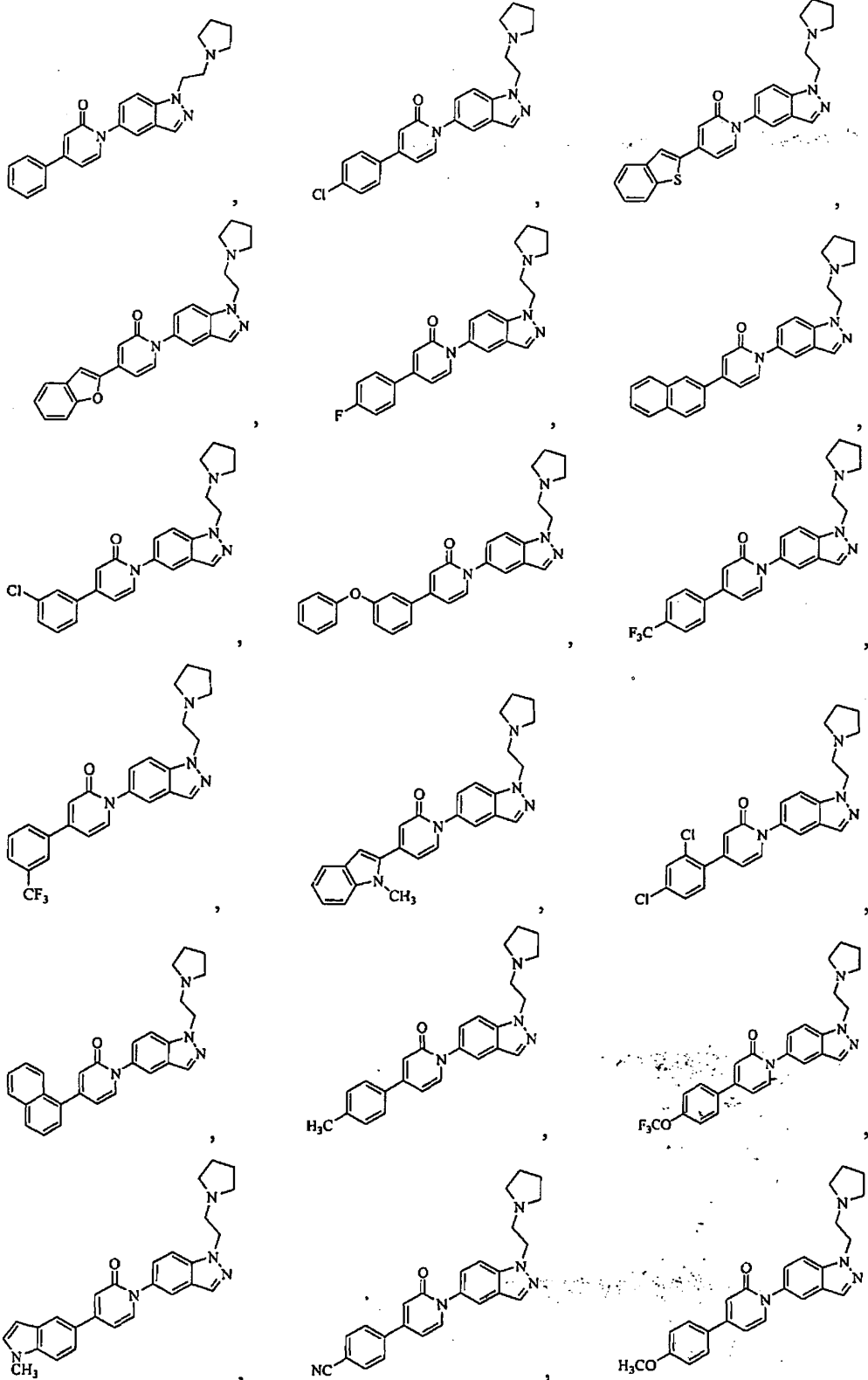
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R se selecciona de S-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, R-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, S-3-hidroxiimetilpirrolidin-1-ilo y R-3-hidroxiimetilpirrolidin-1-ilo.

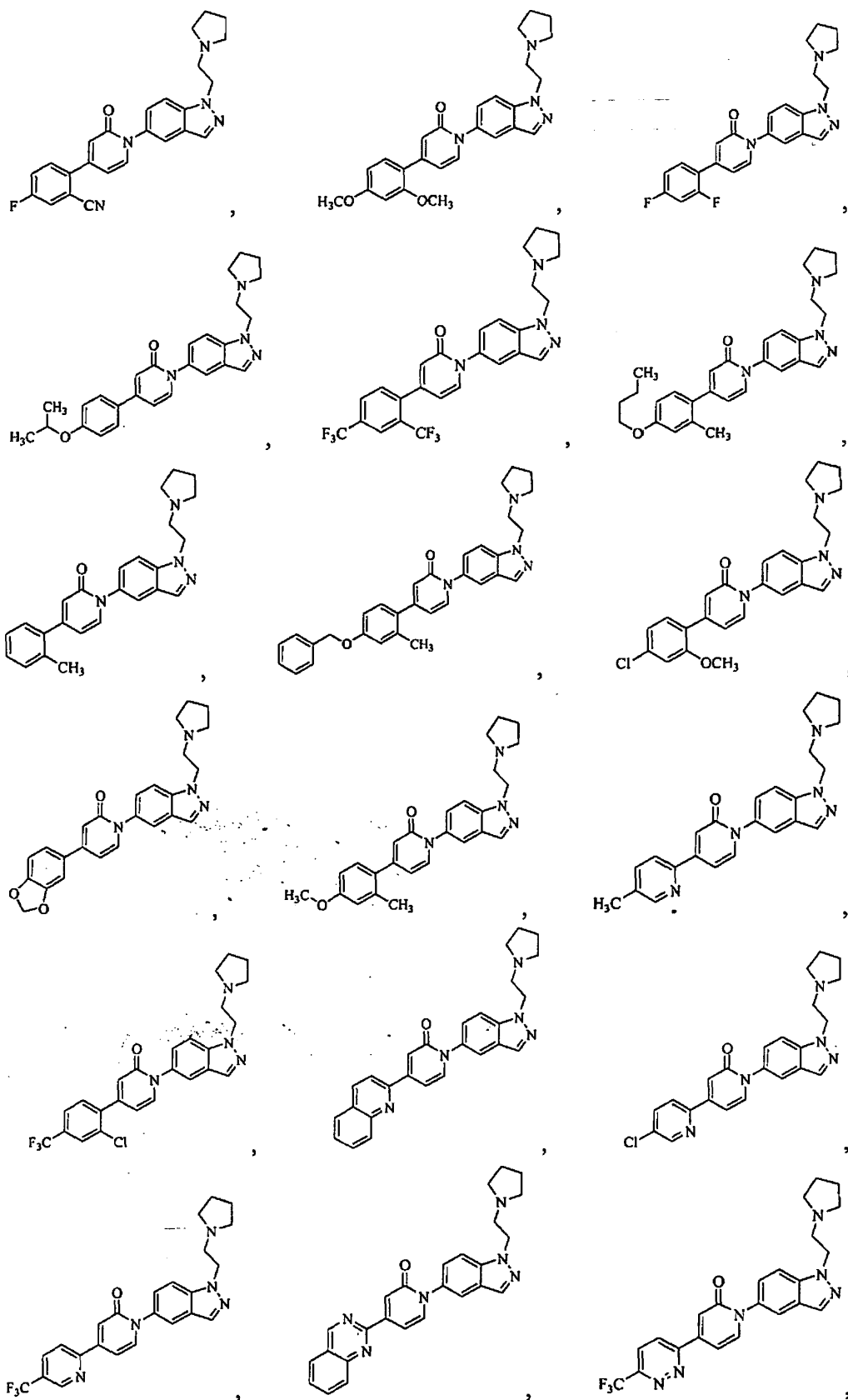
ilo, y (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

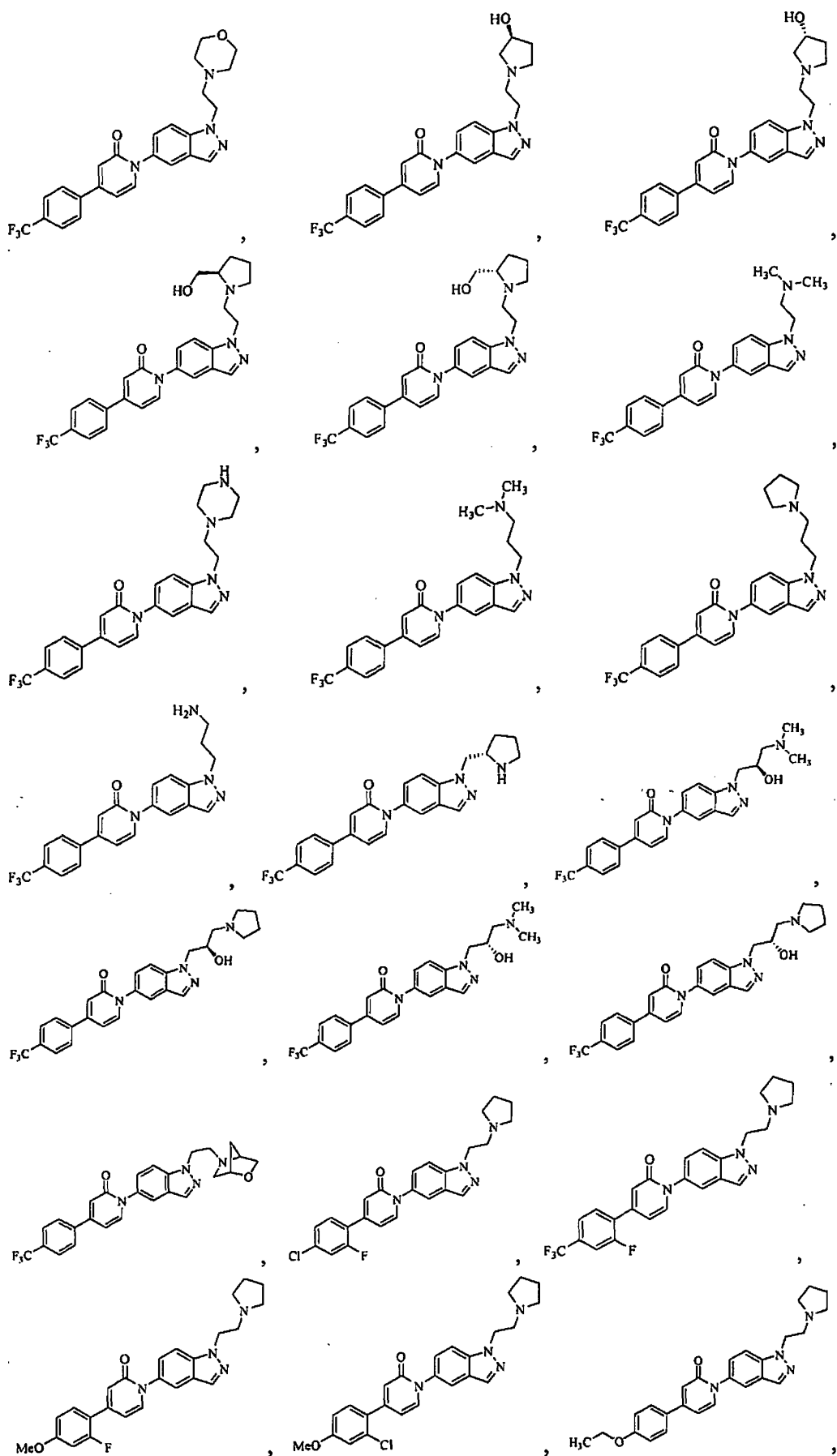
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 y R^4 son ambos H.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se combina con o bien R^3 o bien R^4 para formar un pirrolidin-2-ilo opcionalmente sustituido.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 4-trifluorometilfenilo y n es 1.
- 10 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^{14} es -OH.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 0.
- 15 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 1.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B es fenilo.
- 20 12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-ciano-4-fluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-isopropoxifenilo, 2,4-di-trifluorometilfenilo, 4-*n*-butoxi-2-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-benciloxi-2-metilfenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, benzodioxol-5-ilo, 4-metoxi-2-metilfenilo y 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-trifluorometil-2-fluorofenilo, 4-metoxi-2-fluorofenilo, 4-metoxi-2-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-trifluorometoxi-2-fluorofenilo y 4-trifluorometoxi-2-metilfenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo y 4-(1*H*-pirazol-1-il)fenilo.
- 25 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.
- 30 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es benzotiofeno o benzofurano.
- 35 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de benzotiofen-2-ilo y benzofuran-2-ilo.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B es indol.
- 40 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , es 5-metoxiindol-2-ilo.
18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que B es indol sustituido con N-alquilo.
- 45 19. Compuesto según la reivindicación 17, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 1-metilindol-2-ilo, 1-metilindol-5-ilo y 1-metil-5-metoxiindol-2-ilo.
- 50 20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B es piridina.
21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 5-metilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo y 5-trifluorometilpiridin-2-ilo.
- 55 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de quinolina, quinazolina y piridazina opcionalmente sustituida.
23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de quinolin-2-ilo, quinazolin-2-ilo y 6-trifluorometilpiridazin-3-ilo.
24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 1-metilindazol-5-ilo.
- 60 25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 5-metilbencisoxazol-2-ilo.
26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona de 4-metilciclohex-1-enilo.
- 65 27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B, tomado junto con R^5 , R^6 y R^7 , se

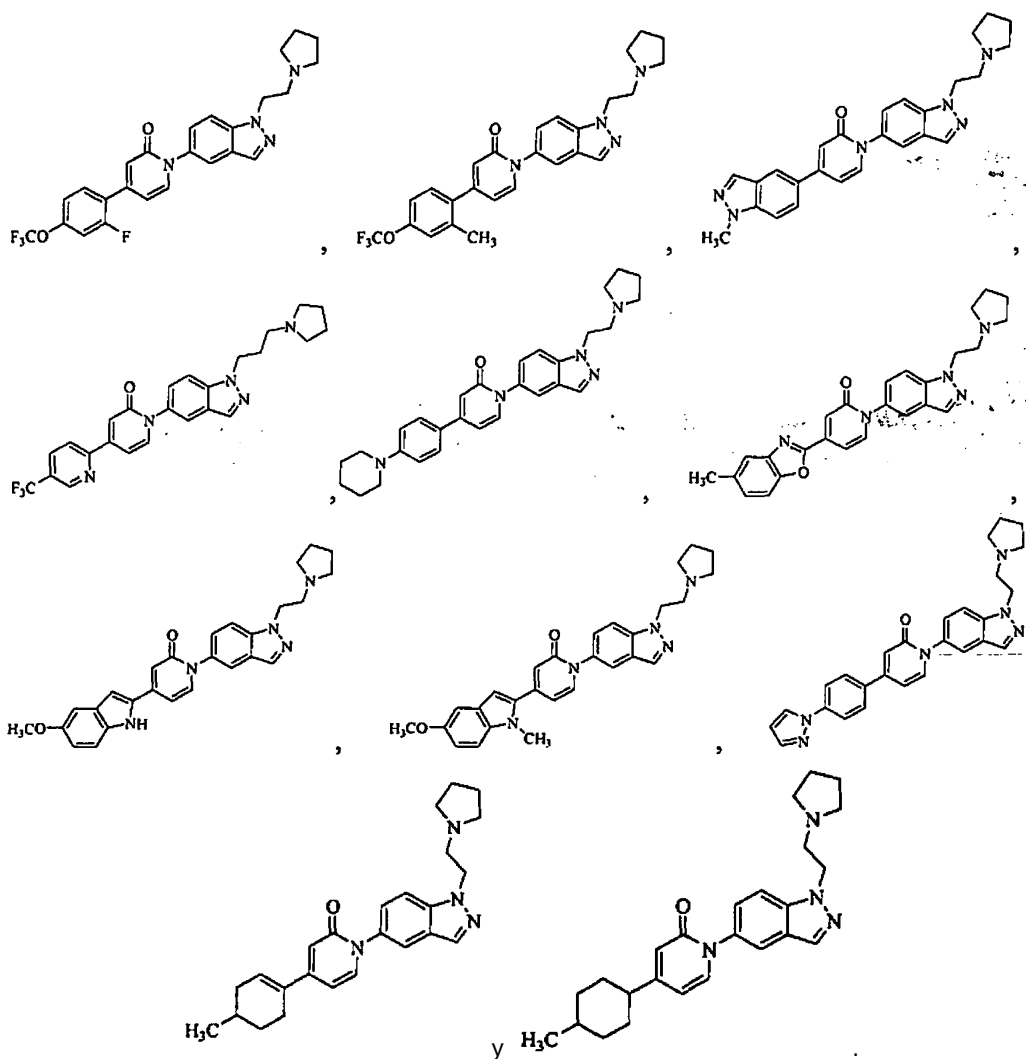
selecciona de 4-metilciclohex-1-ilo.

28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que comprende:



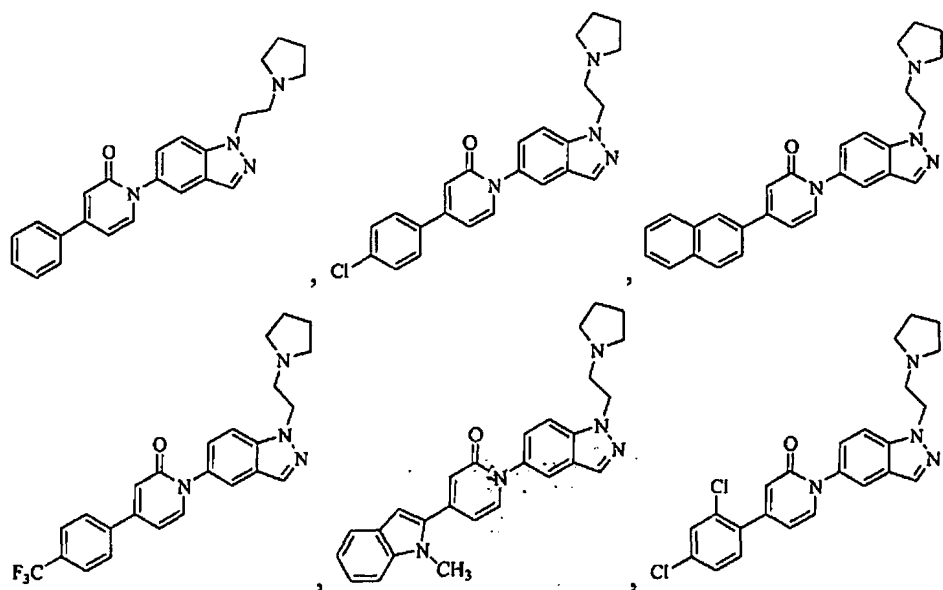


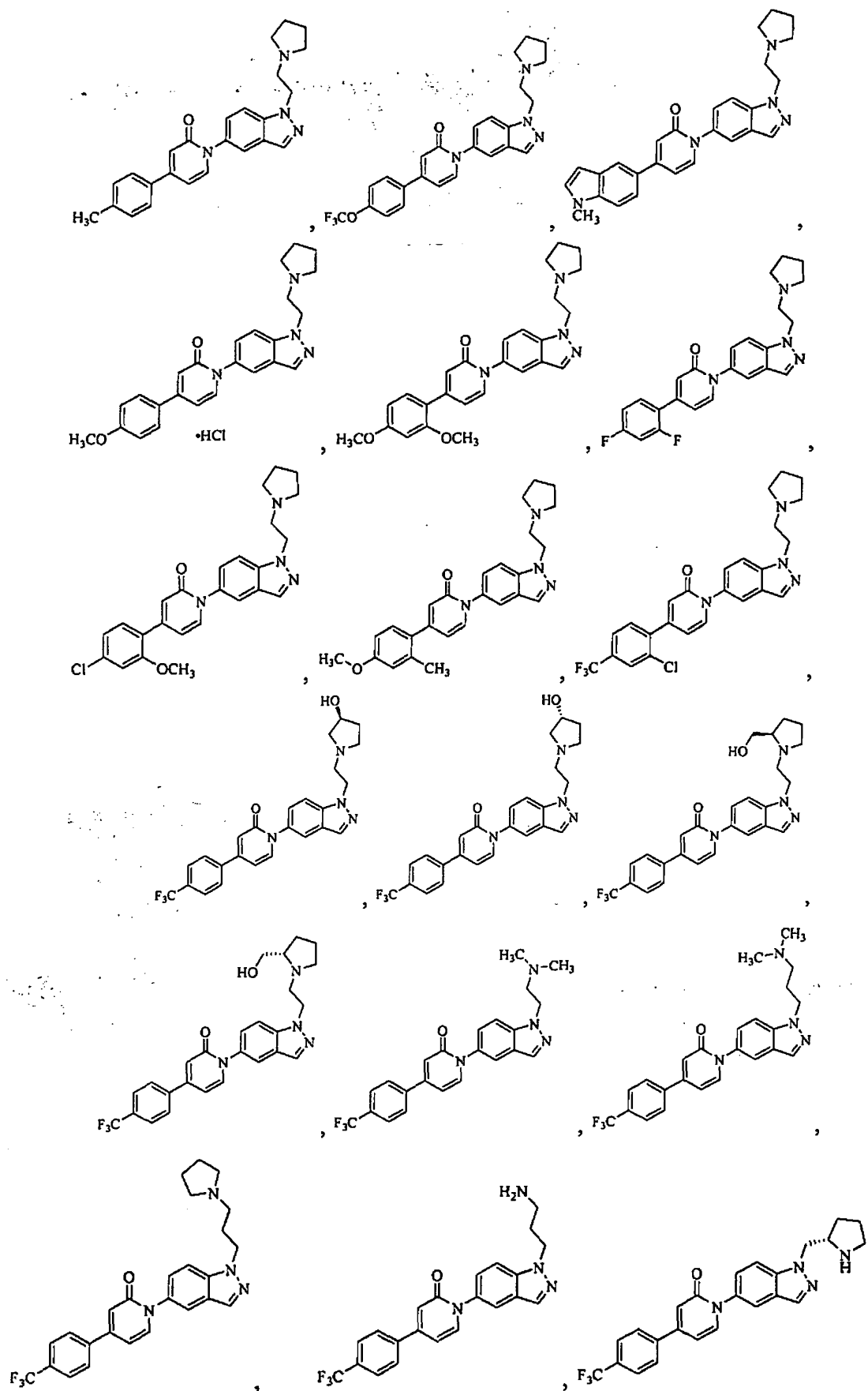


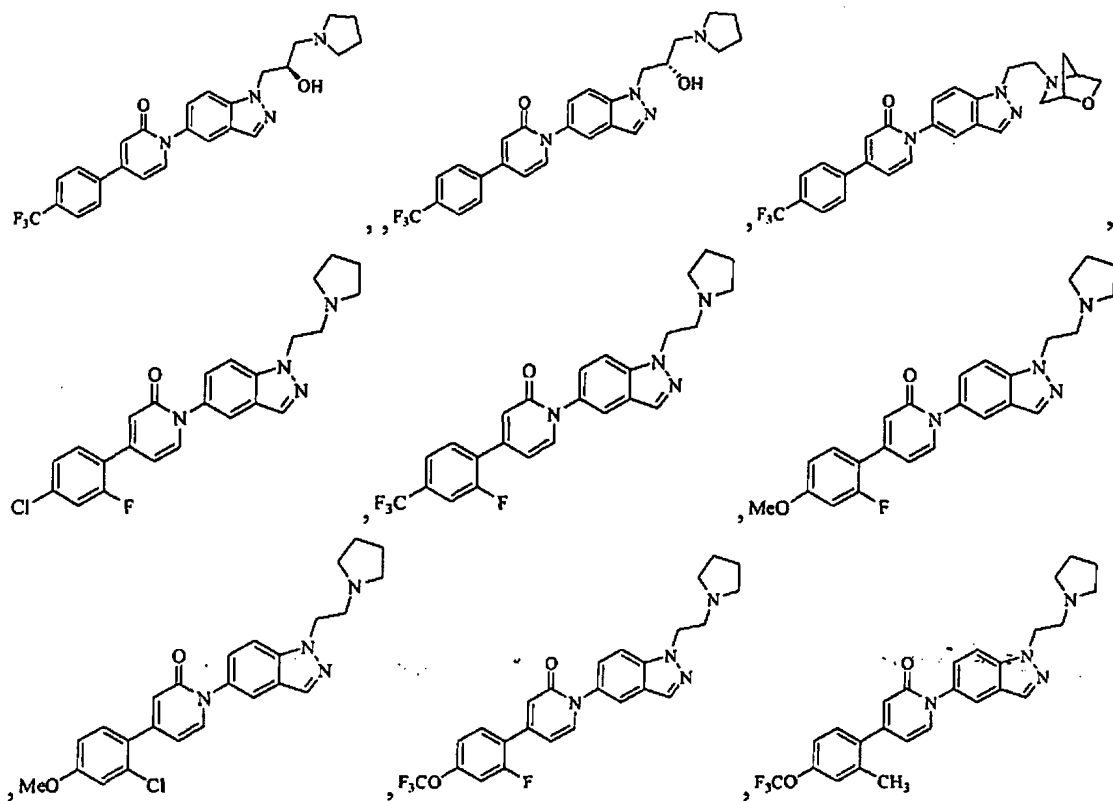


5

29. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que comprende:

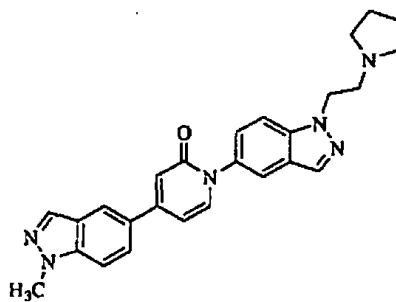




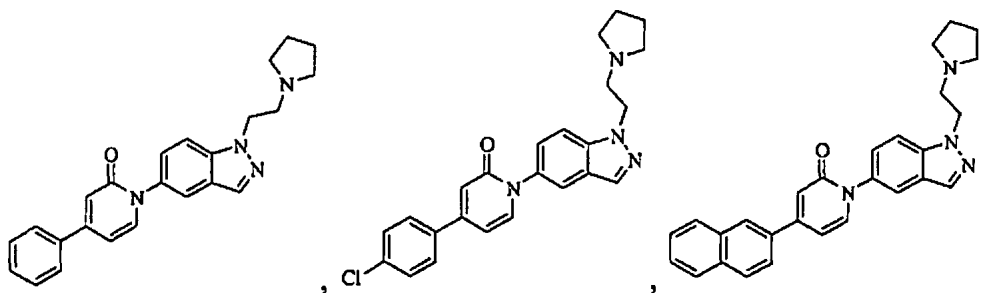


5

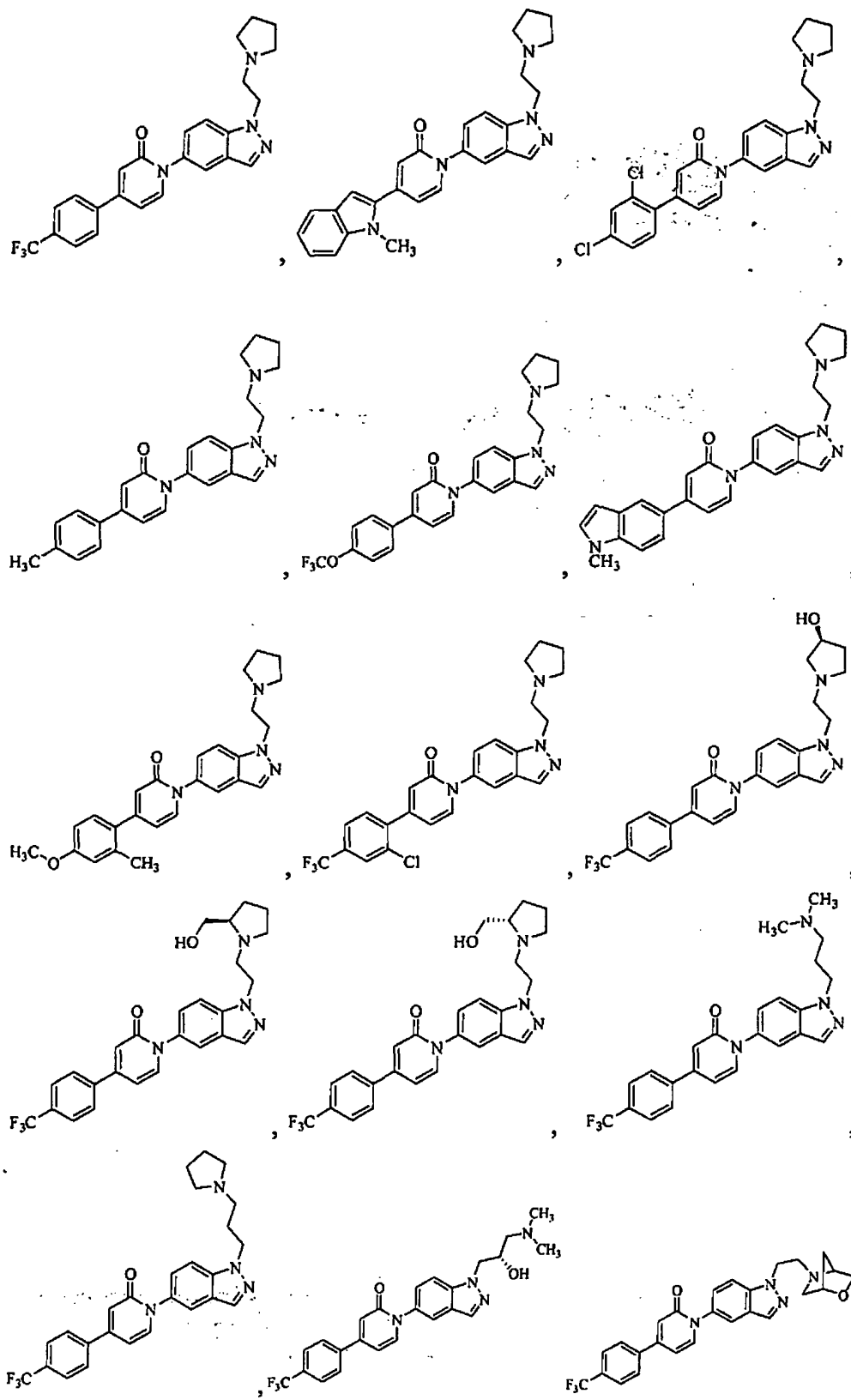
y

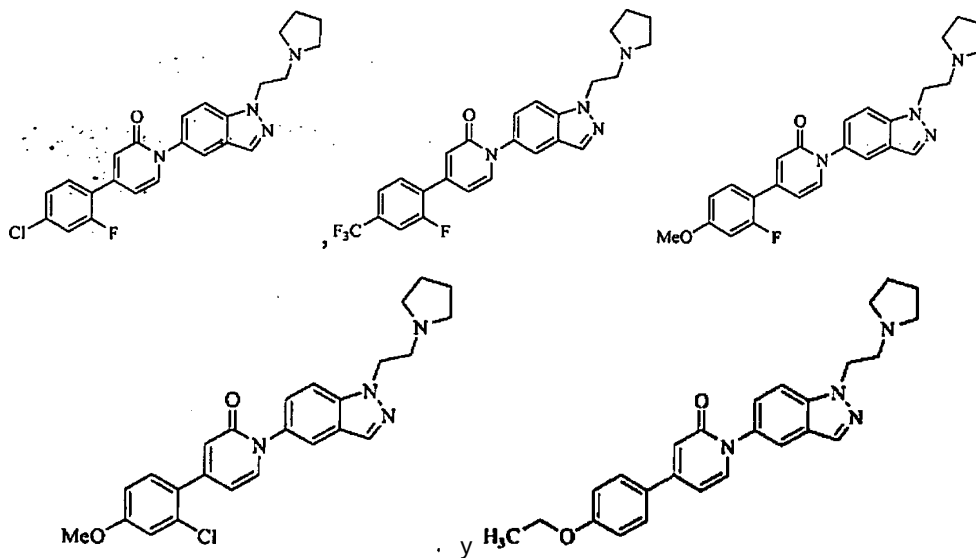


30. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que comprende:



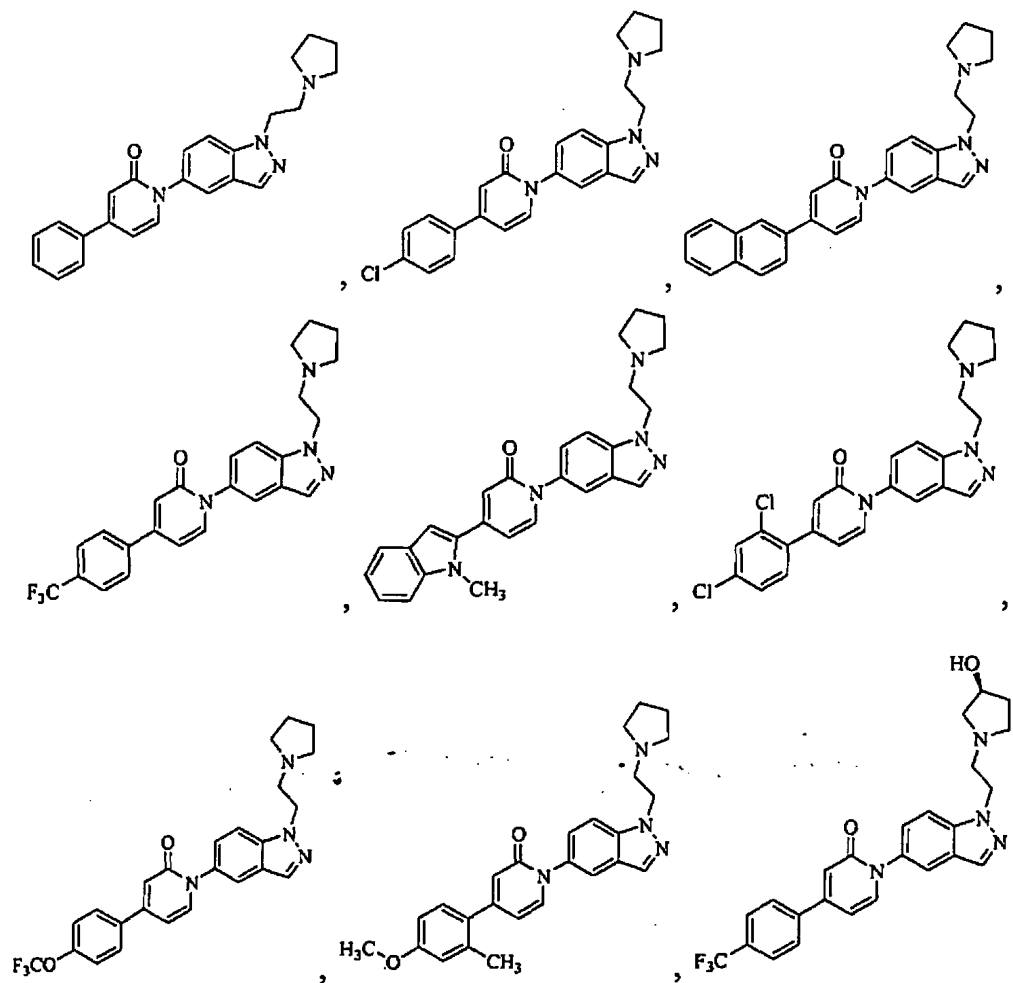
10



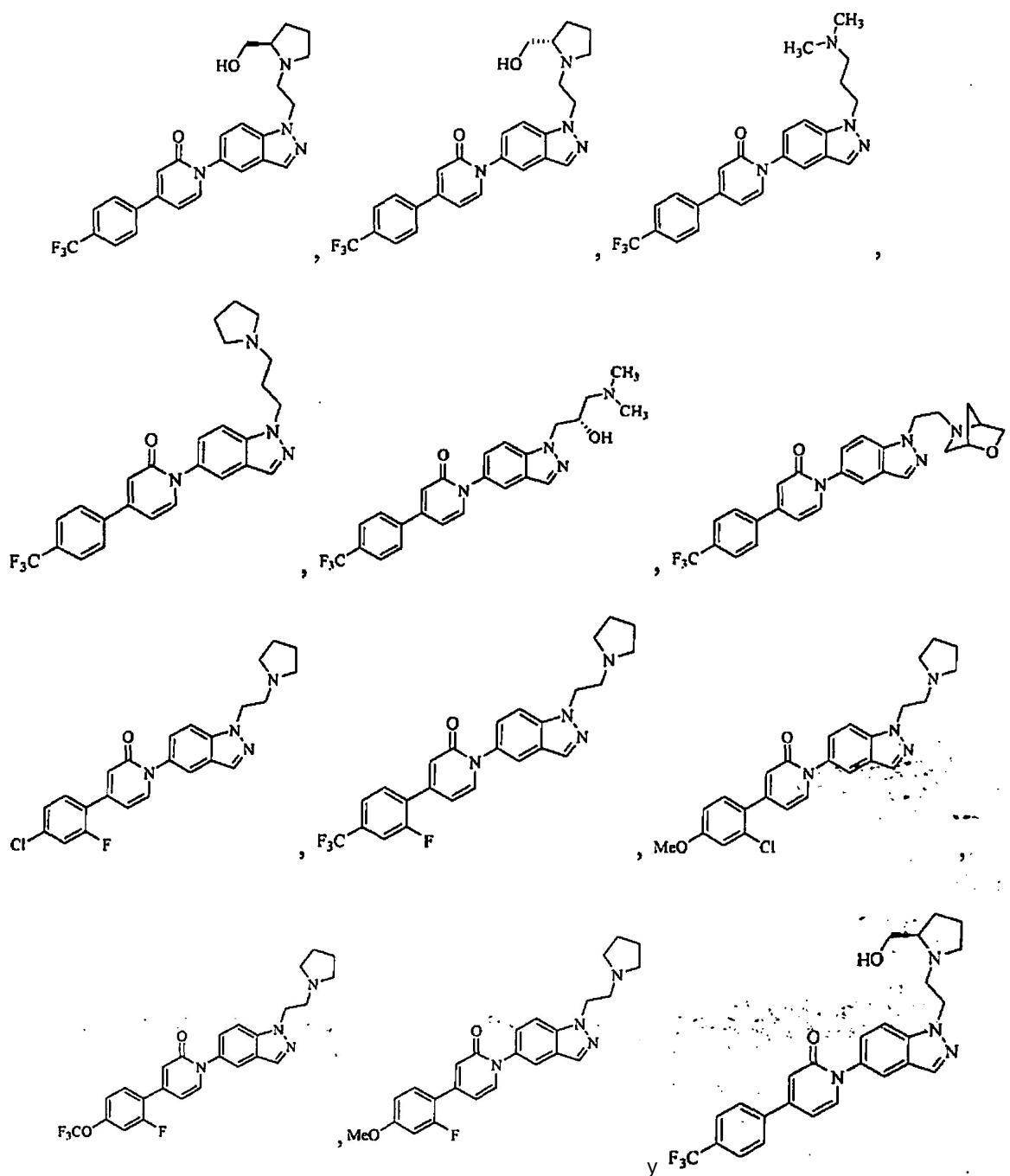


31. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que comprende:

5



10



32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, que es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
33. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.
34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad, ansiedad o depresión.
35. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad, ansiedad o depresión.