

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 733**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2020** **PCT/KR2020/002459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2020** **WO20175851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2020** **E 20762099 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2025** **EP 3932909**

54 Título: **Compuesto de benzoindazolona y producto intermedio de este**

30 Prioridad:

28.02.2019 KR 20190023942

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

27.05.2025

73 Titular/es:

**LMITO THERAPEUTICS INC. (100.00%)
A-2301, 767, Sinsu-ro Suji-gu
Yongin-si, Gyeonggi-do 16827, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, WHEE SEONG;
LEE, EUN JU y
KO, IN SEOK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 021 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de benzoindazolona y producto intermedio de este

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de benzoindazolona y a un producto intermedio de este.

10 **Estado de la técnica**

El sistema inmunitario de nuestro cuerpo tiene diversos sistemas de defensa para proteger el cuerpo contra estímulos internos o patógenos externos. Este sistema inmunitario incluye una inmunidad que aumenta una respuesta inmunitaria y una tolerancia inmunitaria que regula una respuesta inmunitaria excesiva. Estas dos reacciones inmunitarias están estrechamente reguladas y mantienen un equilibrio de inmunidad y tolerancia inmunitaria, que se denomina homeostasis inmunitaria y es muy importante para mantener una salud óptima.

Sin embargo, las reacciones inmunitarias pueden ser disfuncionales debido a los diversos factores internos o externos. Cuando la inmunidad es más fuerte que una tolerancia inmunitaria, es decir, cuando hay células inmunitarias excesivamente activadas alrededor, pueden producirse trastornos inflamatorios o enfermedades autoinmunes. Por otro lado, cuando la tolerancia inmunitaria es más fuerte que la inmunidad, es decir, cuando los sistemas inmunitarios no funcionan correctamente, un cuerpo contraerá enfermedades infecciosas o cánceres. Por lo tanto, una inmunoterapia ideal sería potenciar la homeostasis del sistema inmunitario entre la inmunidad y la tolerancia inmunitaria y, de este modo, curar los trastornos relacionados con el sistema inmunitario.

La colitis ulcerosa entre los trastornos inflamatorios es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) causada por factores genéticos o reacciones inmunitarias excesivas, resultando en una inflamación o úlcera intestinal en el colon. Sus síntomas comunes son diarrea que contiene moco y sangre, dolor abdominal, pérdida de peso, sangre en heces y similares. En muchos casos, la EII mostró episodios recurrentes de remisión e inducción y puede conducir a cáncer de colon u otras complicaciones. A pesar de que se están realizando muchas investigaciones en el ámbito de la EII, aún no se ha desarrollado una terapia para curar la enfermedad por completo. Generalmente se utiliza con frecuencia la hormona antiinflamatoria o adrenocortical y, dependiendo del estado de la enfermedad de los pacientes, se usan agentes inmunosupresores, esteroides, antibióticos o similares. Hay varios tratamientos quirúrgicos disponibles; sin embargo, las complicaciones de más problemas después de la cirugía llevan a sugerir un tratamiento terapéutico.

Las enfermedades autoinmunes tienen un sistema inmunitario demasiado activado, resultando un ataque a las células sanas del huésped y una alteración de la homeostasis. Incluyen artritis reumatoide, diabetes de tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica y similares.

Nuestro cuerpo posee diversas células inmunosupresoras para mantener la homeostasis inmunitaria inhibiendo las enfermedades autoinmunes o reduciendo las respuestas inmunitarias demasiado activadas y los macrófagos entre tales células juegan un papel importante en la inmunidad innata y están presentes en muchos tejidos del cuerpo con diversos fenotipos.

Los macrófagos pueden proteger nuestro cuerpo del ataque de patógenos externos a través de la fagocitosis o la secreción de mediadores antimicrobianos. Además, los macrófagos realizan muchas reacciones diversas, tales como la cicatrización de heridas, así como respuestas inflamatorias. Los macrófagos se pueden clasificar en dos fenotipos tradicionales, M1 y M2 basándose en sus condiciones patológicas. En lugar de describir la polarización de macrófagos dicotómicamente con M1 y M2, ahora se sabe que tiene diversos fenotipos en función de sus orígenes, lugares, microambiente y estado de la enfermedad (Nature Immunology 2016(17), 34; Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016(311), G59). Los macrófagos proinflamatorios con fenotipo M1 son activados por lipopolisacáridos (LPS) o por TNF- α y liberan IL-1 β , IL-6 y TNF- α , y su principal vía metabólica es la glucólisis en el citosol, en lugar del metabolismo mitocondrial. En contraste, la principal vía metabólica de los macrófagos tipo M2 es la fosforilación oxidativa mitocondrial y se activan por IL-4 o IL-10 y desempeñan un papel importante en la reducción de la inflamación y la cicatrización de heridas (Frontiers in immunology 2017, 61).

Cuando la enzima NAD(P)H quinona oxidorreductasa 1 (NQO1) se activa en el cuerpo, NAD⁺ y la relación NAD⁺/NADH aumenta, dando como resultado la activación de las mitocondrias y, por lo tanto, el metabolismo celular se convierte de la glucólisis a la fosforilación oxidativa mitocondrial. Esta reprogramación metabólica induce la polarización de los macrófagos en macrófagos M2 antiinflamatorios, resultando la inhibición de las expresiones y actividades de las citocinas proinflamatorias (Frontiers in immunology 2017, 289).

Un derivado de 1,2-naftoquinona y un procedimiento para preparar el mismo se conocen por el documento EP3091003A1.

65 **Descripción detallada de la invención**

Problema técnico por resolver

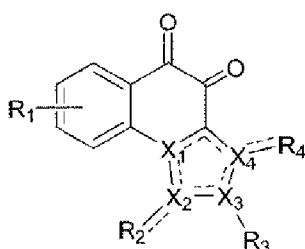
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de benzoindazolona o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, enantiómero, diastereómero o tautómero de este, que muestre efectos de tratamiento contra enfermedades inflamatorias; y un producto intermedio de este.

Solución técnica

Los inventores han descubierto experimentalmente que el nuevo compuesto de benzoindazolona de la presente invención se usa como sustrato para NQO1 para facilitar una reacción redox de NQO1 y, por lo tanto, puede desarrollarse como un medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, por lo que se ha completado la presente invención.

Por lo tanto, el primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 o a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, enantiómero, diastereómero o tautómero de este:

Fórmula Química 1



en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halo, ciano, nitro y NR₅R₆;

R₂ y R₃ no están presentes independientemente o se seleccionan del grupo que consiste en H, O, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido y alcoxi C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en O, arilo C₆₋₁₀ no sustituido y alcoxi C₁₋₆, en donde al menos uno de R₂ y R₄ es/son O alcoxi C₁₋₆;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ carbonilo o R₅ y R₆ pueden unirse para formar un heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno en la estructura de anillo;

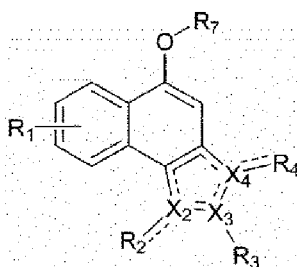
X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada una independientemente de C y N, en donde dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N, a condición de que X₂ y X₄ no pueden ser simultáneamente N, y X₁ y X₄ no pueden ser simultáneamente N;

--- es un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃ y X₄;

en donde el alquilo es un alquilo lineal, ramificado o cíclico, el heteroarilo es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S en el anillo, en donde cuando el arilo o heteroarilo está sustituido, un sustituyente de éste es alquilo C₁₋₆, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halos.

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, que es un producto intermedio para preparar el compuesto de la fórmula química 1 como se ha descrito anteriormente, representado por la siguiente fórmula química 2:

Fórmula Química 2



en donde, R₁, R₂, R₃, R₄, X₂, X₃, X₄ y --- son los mismos que los definidos para la fórmula química 1 y R₇ es un grupo protector típico para el grupo hidroxilo que se conoce bien en la técnica.

Efectos ventajosos

Según la invención preventiva, se proporcionaron un nuevo compuesto de benzoindazolona y un producto intermedio para preparar el mismo.

A través de mediciones de la cantidad de citocromo C que se reduce, se descubrió que el compuesto de la presente invención se usó como un sustrato eficaz para NQO1. Una reacción redox de NQO1 facilitada por el compuesto de la presente invención puede inhibir la expresión y las actividades de las citoquinas inflamatorias y, por lo tanto, se espera que el compuesto de la presente invención se desarrolle como un medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias.

10 Descripción detallada de las realizaciones

Definición de términos

Los términos usados en la presente divulgación se definen brevemente en el presente documento.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una forma de sal de un compuesto que no provoca ningún estímulo grave en un organismo al que se administra el compuesto y no destruye las actividades biológicas y las propiedades físicas del compuesto.

Los términos "hidrato", "solvato", "tautómero", "enantiómero" y "diastereómero" también significan formas de un compuesto que no provoca ningún estímulo grave en un organismo al que se administra el compuesto y no destruye las actividades biológicas y las propiedades físicas del compuesto.

La sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de aducto de ácido que se forma mediante la adición de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, o un ácido orgánico, como el ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido fluorooacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares.

En caso de que un grupo ácido carboxílico esté presente en el compuesto de fórmula química 1 anterior, un ejemplo de una sal de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable incluye una sal metálica o una sal de metal alcalinotérreo formada con litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares; una sal de aminoácido formada con lisina, arginina, guanidina o similares; y una sal orgánica formada con dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trimetilamina o similares. El compuesto de la fórmula química 1 según la presente invención puede convertirse en su sal mediante un procedimiento convencional.

El término "hidrato" significa un compuesto según la presente invención que contiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada a través de fuerzas intermoleculares no covalentes o una sal de ésta.

El término "solvato" significa un compuesto según la presente invención que contiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente ligado a través de fuerzas intermoleculares no covalentes o una sal de éste. Un disolvente para el solvato puede ser cualquier disolvente que sea volátil, no tóxico y/o adecuado para su administración a un ser humano.

El término "tautómero" significa un tipo de isómeros estructurales que tienen una fórmula química o molecular idéntica, pero un acoplamiento diferente entre los átomos constituyentes. Por ejemplo, su estructura se transforma entre ambos isómeros, tal como una estructura de ceto-enol.

El término "enantiómero" o "diastereómero" significa un isómero que se produce debido a diferentes disposiciones de átomos en una molécula, incluso teniendo una fórmula química o fórmula molecular idéntica. El término "enantiómero" significa un isómero que no está superpuesto con su imagen especular, como una relación entre una mano derecha y una mano izquierda. Además, el término "diastereómero" significa un estereoisómero que no está en una relación de imagen especular. Todos los isómeros y mezclas de estos también quedan dentro del alcance de la presente invención.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, que incluye "alquilo saturado", y "alquilo insaturado" que contiene al menos un doble enlace o triple enlace e incluye un alquilo lineal, ramificado y cíclico.

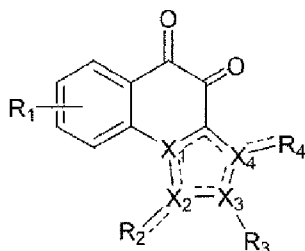
El término "heterociclilo" significa un grupo cíclico de 3 a 7 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S) en el ciclo y el término "heteroarilo" significa un anillo aromático de 5 a 10 miembros, al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S) en el anillo.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle.

El primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1

o a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, enantiómero, diastereómero o tautómero de este:

Fórmula Química 1



en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halo, ciano, nitro y NR₅R₆;

R₂ y R₃ no están presentes independientemente o se seleccionan del grupo que consiste en H, O, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido y alcoxi C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en O, arilo C₆₋₁₀ no sustituido y alcoxi C₁₋₆, en donde al menos uno de R₂ y R₄ son O o alcoxi C₁₋₆;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ carbonilo o R₅ y R₆ pueden unirse para formar un heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno en la estructura de anillo;

X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada una independientemente de C y N, en donde dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N, a condición de que X₂ y X₄ no pueden ser simultáneamente N, y X₁ y X₄ no pueden ser simultáneamente N;

--- es un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃ y X₄;

en donde el alquilo es un alquilo lineal, ramificado o cíclico, el heteroarilo es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S en el anillo, en donde cuando el arilo o heteroarilo está sustituido, un sustituyente de éste es alquilo C₁₋₆, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halos.

En una realización del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, al menos uno de R₂, R₃ y R₄ puede ser alcoxi C₁₋₆, en donde un alquilo que consiste en el alcoxi es un alquilo lineal, ramificado o cíclico.

En otra realización del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, al menos uno de los enlaces entre R₂ y X₂, R₃ y X₃ y R₄ y X₄ puede ser C=O.

En otra realización más del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, al menos dos de --- pueden ser un doble enlace.

En otra realización más del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, X₁ y X₄ pueden ser C y X₂ y X₃ pueden ser N. En el presente documento, R₄ puede ser alcoxi C₁₋₆ o el enlace entre R₄ y X₄ puede ser C=O.

En otra realización más del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, X₁ y X₂ pueden ser C y X₃ y X₄ pueden ser N. En el presente documento, R₂ puede ser alcoxi C₁₋₆ o el enlace entre R₂ y X₂ puede ser C=O.

En otra realización más del compuesto de la fórmula química 1 de la presente invención, X₂ y X₄ pueden ser C y X₁ y X₃ pueden ser N. En el presente documento, R₂ puede ser arilo C₁₋₆ sustituido con alquilo o no sustituido.

En el compuesto de la fórmula química 1, el halo es cualquiera de fluoro, cloro, bromo y yodo.

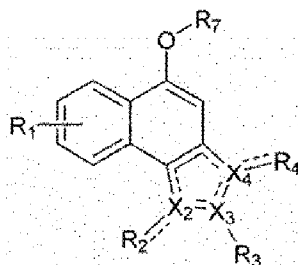
El compuesto de la fórmula química 1 según la presente invención incluye los siguientes compuestos 1 a 25:

- Compuesto 1: 1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 2: 3-isopropoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 3: 2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 4: 2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 5: 2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 6: 3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 7: 2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 8: 3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 9: 2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 10: 3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 11: 2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
- Compuesto 12: 3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
- Compuesto 13: 2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;

Compuesto 14: 2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[e]indazol-1,4,5-triona;
 Compuesto 15: 1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[e]indazol-4,5-diona;
 Compuesto 16: 1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 Compuesto 17: 1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
 5 Compuesto 18: 3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
 Compuesto 19: 1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
 Compuesto 20: 1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 Compuesto 21: 7-fluoro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 Compuesto 22: 7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
 10 Compuesto 23: 3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona;
 Compuesto 24: 7-amino-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona; y
 Compuesto 25: 7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona.

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, que es un producto intermedio para preparar el compuesto de la fórmula química 1 como se ha descrito anteriormente, representado por la siguiente fórmula química 2:

Fórmula Química 2



en donde, R₁, R₂, R₃, R₄, X₂, X₃, X₄ y --- son los mismos que los definidos para la fórmula química 1 y R₇ es un grupo protector típico para el grupo hidroxilo que se conoce bien en la técnica. Los ejemplos del grupo protector incluyen alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo C₆₋₁₀, tal como bencilo, tritilo, metoxibencilo y similares; alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, tal como metoximetilo, metoxietoximetilo y similares; heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, tal como tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo y similares; sililo sustituido con alquilo C₁₋₆, tal como trimetilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo y similares; alquilo C₁₋₆ carbonilo, tal como acetilo, pivaloilo y similares, pero sin limitarse a estos.

El compuesto de la fórmula química 2 se puede seleccionar del grupo que consiste en lo siguiente:

5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[e]indazol-1-ona;
 1-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 35 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-2-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 7-fluoro-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 40 7-bromo-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-(benciloxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-benzo[g]indazol-3-ona;
 5-(metoximetoxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-benzo[g]indazol-3-ona;
 1-fenil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)-1,2-dihidro-3*H*-benzo[g]indazol-3-ona;
 1-fenil-5-((trimetilsilil)oxi)-1,2-dihidro-3*H*-benzo[g]indazol-3-ona; y
 45 acetato de 3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[g]indazol-5-ilo.

El tercer aspecto de la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto de la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, enantiómero, diastereoisómero o tautómero de este.

La composición farmacéutica puede comprender además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un vehículo, un excipiente y un diluyente, que se conocen bien en la técnica.

El compuesto de la fórmula química 1 según la presente invención se usa como sustrato para NQO1, por lo que puede inhibir las expresiones y actividades de las citocinas inflamatorias y, por lo tanto, puede usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades que se relacionan con las actividades de NQO1.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo de preparación 1: síntesis del producto intermedio 1 (ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico)

(1) Síntesis de 1-hidroxi-3-naftoato de metilo

Se pusieron benzaldehído (282 mmol) y succinato de dimetilo (310,2 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en metanol (100 ml). Cuando los reactivos se disolvieron bien, se añadió lentamente una solución de metóxido de sodio al 25 % (366,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3M a pH 1, se transfirió a un embudo de separación y entonces se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en THF (80 ml), al que se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (282 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta que se observó la finalización de la reacción. Después de confirmar la finalización de la reacción con TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se movió a un baño de hielo y entonces se neutralizó a pH 7-8 con la adición lenta de solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Cuando se completó la neutralización, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se recrystalizó con acetato de etilo y n-hexano y las aguas madres se purificaron mediante cromatografía en columna.

Sólido amarillento, rendimiento: en general 30 %

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,26-8,21 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

(2) Síntesis de 4-metoxi-2-naftoato de metilo

1-hidroxi-3-naftoato de metilo (4,54 mmol) y K_2CO_3 (9,08 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMF anhidra (15 ml). Se añadió yoduro de metilo (9,54 mmol) y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, al que se añadió agua y luego se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3) Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-2-naftoato de metilo

Se puso 1-hidroxi-3-naftoato de metilo (24,7 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en acetonitrilo (60 ml), a lo que se añadió N-bromosuccinimida (23,7 mmol) en porciones durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla cruda se disolvió en acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación y luego se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 dos veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se recrystalizó con acetato de etilo y n-hexano y las aguas madres se purificaron mediante cromatografía en columna.

Sólido amarillento, rendimiento: 90 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).

(4) Síntesis del producto intermedio 1 (ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico)

Se puso 1-bromo-4-metoxi-2-naftoato de metilo (17,8 mmol, 5) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en THF, metanol y agua (1:1:1 v/v). Cuando estuvo suficientemente disuelto, se añadió KOH (53,4 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de separación y entonces se acidificó con HCl 3M a pH 1. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida. El producto crudo se recrystalizó en diclorometano.

Sólido blanco, rendimiento: 99 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 2: síntesis del producto intermedio 2 (5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona)

(1) Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-*N*'-fenil-2-naftohidrazida

Se pusieron ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (7,2 mmol, producto intermedio 1) e hidrocloreto de fenilhidrazina (8,64 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en diclorometano (72 ml). A la mezcla de reacción se añadió

trietilamina (21,3 mmol). Cuando se observó que el color de la solución de reacción se volvió transparente después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (8,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se detuvo con la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se recristalizó con acetato de etilo y n-hexano.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 80 %

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,23 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 3H), 6,77-6,72 (m, 1H), 4,05 (s, 3H).

(2) Síntesis del producto intermedio 2 (5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

1-bromo-4-metoxi-*N'*-fenil-2-naftohidrazida (3,4 mmol), CuI (5 % en moles), 1,10-fenantrolina (10 % en moles) y Cs₂CO₃ (4,1 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se agitaron con la adición lenta de DMSO anhidro (34 ml). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 3M (100 ml), se añadió agua a la mezcla de reacción y se filtró el precipitado. La torta de filtración se secó y recristalizó en metanol.

Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 80 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,77 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,47 (m, 7H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 3: síntesis del producto intermedio 3 (2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

(1) Síntesis de *tert*-butil 2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoil)-2-isopropilhidrazinacarboxilato

Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (3,6 mmol, producto intermedio 1) y *tert*-butil 3-(isopropil)carbazato (3,9 mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 3.

Sólido blanco, rendimiento: 86 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,40 (s a, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,75-7,59 (m, 2H), 6,83 (s a, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

(2) Síntesis de *tert*-butil 2-isopropil-5-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro -1*H*-benzo[*g*]indazol-1-carboxilato

Usando *tert*-butil 2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoil)-2-isopropilhidrazinacarboxilato (3,4 mmol) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido pardusco, rendimiento: 95 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,43-8,33 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,58-1,55 (m, 15H).

(3) Síntesis del producto intermedio 3 (2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

tert-butil 2-isopropil-5-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-1-carboxilato (2,1 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo y se disolvió en diclorometano anhidro. Se añadió cuidadosamente ácido trifluoroacético (42,8 mmol) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición lenta de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego se añadió agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido amarillento, rendimiento: 91 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,36 (s a, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 6,91 (s a, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 4: síntesis del producto intermedio 4 (clorhidrato de 1-isopropil-2-fenilhidrazina)

(1) Síntesis de *tert*-butil 2-isopropil-1-fenilhidrazinacarboxilato

3-(isopropil)carbazato de *tert*-butilo (10 mmol), CuI (5 % en moles), 1,10-fenantrolina (10 % en moles) y Cs₂CO₃ (12 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron con la adición lenta de DMF anhidra (15 ml). Se añadió yodobenceno (12 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se detuvo con la adición de agua y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 46 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

(2) Síntesis del producto intermedio 4 (clorhidrato de 1-isopropil-2-fenilhidrazina)

Se puso 2-isopropil-1-fenilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (1,998 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en diclorometano anhidro (30 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (39,94 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hizo reaccionar con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición lenta de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera. A la solución amarilla resultante se añadió lentamente HCl 4M en 1,4-dioxano (12 mmol) con una jeringa y se agitó durante 30 minutos, y entonces se concentró a presión reducida. El producto crudo se recrystalizó en acetato de etilo.

Sólido blanco, rendimiento: 88 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 5: síntesis del producto intermedio 5 (5-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[e]indazol-1-ona)

(1) Síntesis de *tert*-butil (1-bromo-4-metoxinaftaleno-2-il) carbamato

Se puso ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (11,59 mmol, producto intermedio 1) en un matraz de fondo redondo y se suspendió en tolueno anhidro (30 ml). A la mezcla de reacción se añadió trimetilamina (12,75 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después de eso, se añadió difenil fosforil azida (13,45 mmol), seguido de *t*-BuOH (30,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido blanco, rendimiento: 98 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,64 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

(2) Síntesis de etilo 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-1-naftoato

(1-bromo-4-metoxinaftalen-2-il)carbamato de *tert*-butilo (11,33 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo y se disolvió en éter dietílico anhidro (90 ml). Después de que la mezcla de reacción se enfriara a -20 °C, se añadió lentamente gota a gota una solución de *n*-butil-litio 2,5 M con una jeringa. Después de agitar durante 2 horas, se añadió lentamente gota a gota cloroformiato de etilo (11,33 mmol) con una jeringa y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. La reacción se detuvo con la adición lenta de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se vertió agua en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Aceite amarillento, rendimiento: 88 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,91 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(3) Síntesis de 2-amino-4-metoxi-1-naftoato de etilo

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-1-naftoato de etilo (9,93 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo y se disolvió en diclorometano anhidro (150 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (198,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se añadió agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo tres veces con

diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido de color naranja claro, rendimiento: 95 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (s a, 2H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(4) Síntesis de 2-bromo-4-metoxi-1-naftoato de etilo

Se puso 2-amino-4-metoxi-1-naftoato de etilo (1,02 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en ácido acético (6 ml). Se añadió ácido bromhídrico al 48 % (4 ml) y la mezcla de reacción se movió a un baño de hielo para bajar la temperatura a 0 °C, añadiéndose nitrito de sodio (1,02 mmol) en 2 ml de H_2O lentamente gota a gota durante 5 minutos con una jeringa y agitándose después durante 2 horas. Después de 2 horas, se añadió lentamente con una pipeta CuBr (1,02 mmol) en 5 ml de solución de ácido bromhídrico al 48 % y se agitó durante 2 horas adicionales mientras se elevaba lentamente la temperatura a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de agua y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Aceite incoloro, rendimiento: 81 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,24-8,21 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(5) Síntesis de ácido 2-bromo-4-metoxi-1-naftoico

Se pusieron 2-bromo-4-metoxi-1-naftoato de etilo (1,57 mmol) y LiOH (25,38 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en THF, metanol y agua (1:1:1 v/v). Después de elevar la temperatura a 100 °C, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 96 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se acidificó con HCl 3M a pH 1-2. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera en orden y se secó sobre MgSO_4 . Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se recristalizó con acetato de etilo y n-hexano.

Sólido blanco amarillento pálido, rendimiento: 72,5 %.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,65 (s a, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

(6) Síntesis de 2-bromo-4-metoxi-N'-fenil-1-naftohidrazida

Se puso ácido 2-bromo-4-metoxi-1-naftoico (3,60 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en una cantidad catalítica de DMF y diclorometano anhidro (20 ml). Después de añadir lentamente cloruro de oxalilo (7,21 mmol) gota a gota con una jeringa, reaccionó con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, el cloruro de oxalilo residual y el diclorometano se eliminaron a presión reducida. Después de secar la mezcla de reacción al vacío durante 30 minutos, el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y, a continuación, se añadieron lentamente con una jeringa fenilhidrazina (4,33 mmol) y piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con HCl 1M y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido naranja, rendimiento: 39 %.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,28 (s a, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,75-6,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

(7) Síntesis del producto intermedio 5 (5-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e]indazol-1-ona)

Usando el 2-bromo-4-metoxi-N'-fenil-1-naftohidrazida (1,42 mmol) preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido amarillo, rendimiento: 97 %.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,39 (s a, 1H), 8,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 6: síntesis del producto intermedio 6 (*tert*-butil 1-isopropilhidrazinacarboxilato)

(1) Síntesis de 2-isopropilhidrazinacarboxilato de bencilo

Se puso carbazato de bencilo (6,1 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en acetona (18 mmol) y éter dietílico (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. La concentración se realizó a presión reducida para obtener un sólido blanco, al que se añadió NaBH₃CN (18 mmol), seguido de metanol (20 ml) y ácido acético (10 ml), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar a presión reducida, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Sólido blanco, rendimiento: 99 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,45-7,32 (m, 5H), 6,26 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,97 (s a, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 1,05-1,03 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

(2) Síntesis de 1-isopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo 1-*tert*-butilo

Se pusieron 2-isopropilhidrazinacarboxilato de bencilo (6,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5 % en moles) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en acetonitrilo (30 ml). A la mezcla de reacción se añadió lentamente di-*tert*-dicarbonato de butilo (BoC₂O, 7,3 mmol) gota a gota con una jeringa y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar una mezcla de aceite amarillento y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3) Síntesis del producto intermedio 6 (*tert*-butil 1-isopropilhidrazinacarboxilato)

1-*tert*-butil-1-isopropilhidrazina-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo (5,3 mmol) y Pd al 10 % en peso sobre carbono se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se reemplazó a presión reducida con gas hidrógeno 5 veces y se agitó durante 12 horas bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Aceite incoloro, rendimiento: 48 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,27-4,18 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,12-1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 7: síntesis del producto intermedio 7 (1-isopropil-5-metoxi-1H-benzo[g]indazol-3(2H)-ona)

(1) Síntesis de *tert*-butil 2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoil)-1-isopropilhidrazinacarboxilato

Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (2,38 mmol) y *tert*-butil 1-isopropilhidrazinacarboxilato (2,5 mmol, producto intermedio 6) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 3.

Sólido blanco, rendimiento: 71 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,13 (s a, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,20-1,18 (d, J = 5,9 ppm, 6H).

(2) Síntesis de 1-bromo-*N*¹-isopropil-4-metoxi-2-naftohidrazida

2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoil)-1-isopropilhidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (1,56 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo y se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (31,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar a presión reducida, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Sólido blanco, rendimiento: 99 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,88 (s a, 1H), 8,24-8,20 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H), 1,09-1,07 (d, J = 6,2 ppm, 6H).

(3) Síntesis del producto intermedio 7 (1-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 1-bromo-*N*'-isopropil-4-metoxi-2-naftohidrazida preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido amarillo, rendimiento: 94 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,37 (s a, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,48-1,46 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo de preparación 8: síntesis del producto intermedio 8 (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

(1) Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-*N*'-(4-(trifluorometil)fenil)-2-naftohidrazida

Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (3,01 mmol, producto intermedio 1) y (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina (3,3 mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 3.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 83 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,42 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

(2) Síntesis del producto intermedio 8 (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando el 1-bromo-4-metoxi-*N*'-(4-(trifluorometil)fenil)-2-naftohidrazida preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 70 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,07 (s a, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 9: síntesis del producto intermedio 9 (1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)(1) Síntesis de 1-bromo-*N*'-(4-fluorofenil)-4-metoxi-2-naftohidrazida

Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (2,0 mmol, producto intermedio 1) e hidrocloreto de (4-fluorofenil)hidrazina (2,2 mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 3.

Sólido de color naranja pálido, rendimiento: 57 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,27 (s a, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 7,97 (s a, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 5H), 4,05 (s, 3H).

(2) Síntesis del producto intermedio 9 (1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando el 1-bromo-*N*'-(4-fluorofenil)-4-metoxi-2-naftohidrazida preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido amarillento, rendimiento: 69 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,79 (s a, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 10: síntesis del producto intermedio 10 (5-metoxi-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)(1) Síntesis de *tert*-butil 2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoilo)-2-fenilhidrazinacarboxilato

Usando el ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico previamente preparado (8,0 mmol, producto intermedio 1) y 1-Boc-2-fenilhidrazina (9,6 mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (6) del ejemplo de preparación 5 y el sólido blanco resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2) Síntesis de *tert*-butil 5-metoxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-1-carboxilato.

Usando el *tert*-butil 2-(1-bromo-4-metoxi-2-naftoil)-2-fenilhidrazinacarboxilato preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (6) del ejemplo de preparación 5.

Sólido marrón, rendimiento: 98 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,67-8,63 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 4H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

(3) Síntesis del producto intermedio 10 (5-metoxi-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando el previamente preparado *tert*-butil 5-metoxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-1-carboxilato como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 7.

Sólido marrón pálido, rendimiento: 90 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,18 (s a, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 11: síntesis del producto intermedio 11 (ácido 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-2-naftoico)

(1) Síntesis de 6-fluoro-4-hidroxi-2-naftoato de metilo

Usando 4-fluorobenzaldehído (16,3 mmol) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 1.

Sólido blanco, rendimiento: en general 26 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,18 (s, 1H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 5,68 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H).

(2) Síntesis de 6-fluoro-4-metoxi-2-naftoato de metilo

Usando el 6-fluoro-1-hidroxi-3-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 1 y el compuesto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3) Síntesis de 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-2-naftoato de metilo

Usando el 6-fluoro-4-metoxi-2-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (3) del ejemplo de preparación 1.

Sólido de color naranja pálido, rendimiento: 92 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,46-8,41 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

(4) Síntesis del producto intermedio 11 (ácido 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-2-naftoico)

Usando el 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-2-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (4) del ejemplo de preparación 1.

Sólido blanco, rendimiento: 96 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,54-8,49 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 12: síntesis del producto intermedio 12 (7-fluoro-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

(1) Síntesis de 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-*N*¹-fenil-2-naftohidrazida

Usando ácido 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-2-naftoico (3,34 mmol, producto intermedio 11) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (6) del ejemplo de preparación 5.

Sólido rosado, rendimiento: 90 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,25 (s, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 1H), 4,06 (s, 3H).

(2) Síntesis del producto intermedio 12 (7-fluoro-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando el 1-bromo-6-fluoro-4-metoxi-*N*'-fenil-2-naftohidrazida (3,3 mmol) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

Sólido gris, rendimiento: 77 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,85 (s a, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,71-7,52 (m, 6H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 13: síntesis del producto intermedio 13 (ácido 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-2-naftoico)

(1) Síntesis de 4-hidroxi-6-nitro-2-naftoato de metilo

Usando 4-nitrobenzaldehído (150 mmol) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 1.

Sólido amarillo, rendimiento: en general 8 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,29 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

(2) Síntesis de 4-metoxi-6-nitro-2-naftoato de metilo

Usando el 4-hidroxi-6-nitro-2-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 1, en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3) Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-2-naftoato de metilo

Usando el 4-metoxi-6-nitro-2-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (3) del ejemplo de preparación 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 62 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,24-8,23 (m, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

(4) Síntesis del producto intermedio 13 (ácido 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-2-naftoico)

Usando el 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-2-naftoato de metilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (4) del ejemplo de preparación 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 95 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,50-8,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,10 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 14: síntesis del producto intermedio 14 (5-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

(1) Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-*N*'-fenil-2-naftohidrazida

Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-2-naftoico (4,14 mmol, producto intermedio 13) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (6) del ejemplo de preparación 5.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 80 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,36 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 4H), 7,01-6,84 (m, 3H), 4,15 (s, 3H).

(2) Síntesis del producto intermedio 14 (5-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando el 1-bromo-4-metoxi-6-nitro-N'-fenil-2-naftohidrazida (3,4 mmol) preparado previamente como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

5 Sólido amarillo, rendimiento: 74 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,09 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).

10 Ejemplo de preparación 15: síntesis del producto intermedio 15 (ácido 1,6-dibromo-4-metoxi-2-naftoico)

(1) Síntesis de 6-bromo-4-hidroxi-2-naftoato de etilo

Usando 4-bromobenzaldehído (150 mmol) y succinato de dietilo (165 mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 1.

Sólido marrón pálido, rendimiento: en general 10 %.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,44 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H).

(2) Síntesis de 6-bromo-4-metoxi-2-naftoato de etilo

25 Usando el 6-bromo-4-hidroxi-2-naftoato de etilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 1 y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(3) Síntesis de 1,6-dibromo-4-metoxi-2-naftoato de etilo

30 Usando el 6-bromo-4-metoxi-2-naftoato de etilo previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (3) del ejemplo de preparación 1.

Sólido naranja, rendimiento: 60 %.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

(4) Síntesis del producto intermedio 15 (ácido 1,6-dibromo-4-metoxi-2-naftoico)

40 Usando el etil-1,6-dibromo-4-metoxi-2-naftoato previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (4) del ejemplo de preparación 1.

Sólido blanco, rendimiento: 90 %.

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,36 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 16: síntesis del producto intermedio 16 (7-bromo-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

50 (1) Síntesis de 1,6-dibromo-4-metoxi-N'-fenil-2-naftohidrazida

Usando ácido 1,6-dibromo-4-metoxi-2-naftoico (1,39 mmol, producto intermedio 15) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (6) del ejemplo de preparación 5.

55 Sólido naranja, rendimiento: 92 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,29 (s a, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 1H), 4,06 (s, 3H).

60 (2) Síntesis del producto intermedio 16 (7-bromo-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona)

Usando la 1,6-dibromo-4-metoxi-N'-fenil-2-naftohidrazida previamente preparada (1,1 mmol) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

65 Sólido marrón pálido, rendimiento: 60 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,93 (s a, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 6H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 17: síntesis del producto intermedio 17 (ácido 4-(benciloxi)-1-bromo-2-naftoico)

(1) Síntesis de 4-(benciloxi)-2-naftoato de metilo

Se disolvió 1-hidroxi-3-naftoato de metilo (0,5 mmol) en DMF (3 ml) y K_2CO_3 (1,0 mmol) y bromuro de bencilo (0,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpió añadiendo agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El producto crudo obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2) Síntesis de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-naftoato de metilo

Se disolvió 4-(benciloxi)-2-naftoato de metilo (0,46 mmol) en acetonitrilo (5 ml). A continuación, se añadió N-bromosuccinimida (0,45 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Cuando la reacción se completó, el disolvente se eliminó a presión reducida y la purificación se realizó mediante cromatografía en columna.

Sólido blanco, rendimiento: 91 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,43-8,34 (m, 2H), 7,70-7,38 (m, 7H), 7,15 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

(3) Síntesis del producto intermedio 17 (ácido 4-(benciloxi)-1-bromo-2-naftoico)

Se disolvió 4-(benciloxi)-1-bromo-2-naftoato de metilo (1,47 mmol) en una mezcla de THF (10 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml). A continuación, se añadió NaOH (7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Cuando la reacción se completó, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y se añadió agua y luego se añadió HCl conc. para reducir el pH. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre MgSO_4 . El compuesto obtenido se recrystalizó con diclorometano.

Sólido blanco, rendimiento: 95 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,64 (s a, 1H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 5,37 (s, 2H).

Ejemplo de preparación 18: síntesis del producto intermedio 18 (5-(benciloxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3H-benzo[g]indazol-3-ona)

(1) Síntesis de 4-(benciloxi)-1-bromo-*N*-fenil-2-naftohidrazida

Se disolvió ácido 4-(benciloxi)-1-bromo-2-naftoico (1,5 mmol, producto intermedio 17) en diclorometano (30 ml) y se añadieron 5 gotas de DMF. Se añadió cloruro de oxalilo (2,9 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y se hizo reaccionar durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, el producto intermedio de cloruro de ácido resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), al que se añadió una mezcla de fenilhidrazina (1,7 mmol), piridina (2,9 mmol) y diclorometano (20 ml). Después de hacer reaccionar a temperatura ambiente durante 10 horas, la reacción se interrumpió añadiendo agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El compuesto resultante se recrystalizó con acetato de etilo y hexano.

Sólido amarillo, rendimiento: 85 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,22 (s a, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 5,40 (s, 2H).

(2) Síntesis del producto intermedio 18 (5-(benciloxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3H-benzo[g]indazol-3-ona)

4-(benciloxi)-1-bromo-*N*-fenil-2-naftohidrazida (1,2 mmol), CuI (0,12 mmol), L-prolina (0,24 mmol) y K_2CO_3 (2,4 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y la reacción se detuvo añadiendo agua. La mezcla resultante se neutralizó con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido gris, rendimiento: 58 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,83 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61-7,35 (m, 13H), 7,17 (s, 1H), 5,33 (s, 2H).

Ejemplo 1: síntesis del compuesto 1 (1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 5-hidroxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (0,75 mmol, producto intermedio 2) se puso en un matraz de fondo redondo y se suspendió en diclorometano (7,5 ml), al que se añadió BBr₃ 1M en CH₂Cl₂ (1,88 mmol) lentamente. Después de hacer reaccionar durante 3 horas, se añadió lentamente agua para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 92 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,67 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59-7,46 (m, 7H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,97 (s, 1H).

(2) Síntesis del compuesto 1 (1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

5-hidroxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (0,38 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo y se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió IBX (0,38 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido naranja, rendimiento: 96 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 5H), 7,52-7,42 (m, 2H), 6,72 (d, J = 7,32 Hz, 1H).

Ejemplo 2: síntesis del compuesto 2 (3-isopropoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

1-fenilo-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona (0,27 mmol, compuesto 1) y K₂CO₃ (0,80 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMSO anhidro (3 ml). Se añadió 2-bromopropano (0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción con TLC, la reacción se interrumpió añadiendo agua. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido blanco, rendimiento: 75 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 5H), 7,53-7,45 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 3: síntesis del compuesto 3 (2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 2-isopropil-5-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (0,90 mmol, producto intermedio 3) y K₂CO₃ (1,80 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMSO anhidro (3,0 ml). Cuando los reactivos se disolvieron bien, se añadió yodometano (1,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo con la adición de agua y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

Sólido marrón rosado, rendimiento: 70 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,40-8,36 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 2-isopropil-5-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (0,64 mmol) previamente preparado como

material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 99 %.

- 5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,18 (s a, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,37-4,39 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

(3) Síntesis del compuesto 3 (2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

- 10 Usando el 5-hidroxi-2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (0,63 mmol) previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido naranja, rendimiento: 84 %

- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 4: síntesis del compuesto 4 (2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

- 20 (1) Síntesis de 2-isopropil-3,5-dimetoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol

Usando 2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (0,90 mmol, producto intermedio 3) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

- 25 Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 28 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 30 (2) Síntesis de 2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

Usando el 2-isopropil-3,5-dimetoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol (0,28 mmol, 2) previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

- 35 Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 88 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,51 (s a, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

- 40 (3) Síntesis del compuesto 4 (2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

Usando el 2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol (0,25 mmol, 3) previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

- 45 Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 65 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,97-7,92 (m, 2H), 7,72 (td, *J* = 7,6, 1,35 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 50 Ejemplo 5: síntesis del compuesto 5 (2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

- 55 Usando 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (0,41 mmol, producto intermedio 2) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillo, rendimiento: 26,5 %.

- 60 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

- 65 Usando el 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 73,4 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,35 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,15 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 5 (2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 96 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83-7,73 (m, 5H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 6: síntesis del compuesto 6 (3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol

Usando el producto intermedio 2 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 5.

Sólido amarillo, rendimiento: 73,1 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz), 7,59-7,45 (m, 7H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

(2) Síntesis de 3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

Usando el 3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 72 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58-7,45 (m, 7H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 6 (3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

Usando el 3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 92 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 5H), 7,55-7,44 (m, 2H), 6,75 (d, 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 7: síntesis del compuesto 7 (2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 5-metoxi-2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (1,09mmol, producto intermedio 2) y yodoetano (5,43mmol) como material de partida y reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillo, rendimiento: 14,2 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,75 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 5-metoxi-2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo pardusco, rendimiento: 95 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,33 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

5 (3) Síntesis del compuesto 7 (2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 5-hidroxi-2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

10 Sólido naranja, rendimiento: 78 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 5H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,60 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

15 Ejemplo 8: síntesis del compuesto 8 (3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 3-etoxi-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol

20 Usando el producto intermedio 2 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 7.

Sólido rosa, rendimiento: 79,4 %.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 7H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(2) Síntesis de 3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

30 Usando el 3-etoxi-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido naranja, rendimiento: 82 %.

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,97 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,45 (m, 7H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 8 (3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

40 Usando el 3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 72 %.

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 5H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 9: síntesis del compuesto 9 (2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

50 (1) Síntesis de 2-isobutil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (1,00mmol, producto intermedio 2) y 1-yodo-2-metilpropano (5,01mmol) como material de partida y un reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

55 Sólido blanco, rendimiento: 9,8 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

60 (2) Síntesis de 5-hidroxi-2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 2-isobutil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

65 Sólido amarillo, rendimiento: 97 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,34 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 0,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(3) Síntesis del compuesto 9 (2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 5-hidroxi-2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido rojo anaranjado, rendimiento: 68 %

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 5H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 0,71 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 10: síntesis del compuesto 10 (3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 3-isobutoxi-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol

Usando el producto intermedio 2 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 9.

Sólido blanco amarillento, rendimiento: 81,8 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 7H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

(2) Síntesis de 3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol

Usando el 3-isobutoxi-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 84 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,96 (s a, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 7H), 7,47-7,36 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(3) Síntesis del compuesto 10 (3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

Usando el 3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 61 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 5H), 7,54-7,46 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 11: síntesis del compuesto 11 (2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 2-isopentil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando 5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (1,0mmol, producto intermedio 2) y 1-yodo-2-metilbutano (5,01mmol) como material de partida y un reactivo, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Aceite amarillo, rendimiento: 8,6 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 20,9 Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 2-isopentil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillento, rendimiento: 97 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,32 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,01

(s, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

(3) Síntesis del compuesto 11 (2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

- 5 Usando el 5-hidroxi-2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido naranja amarillento, rendimiento: 64 %.

- 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 5H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 12: síntesis del compuesto 12 (3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

- 15 (1) Síntesis de 3-(isopentiloxi)-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol

Usando el producto intermedio 2 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 11.

- 20 Sólido amarillento, rendimiento: 83,4 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 7H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,55 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

- 25 (2) Síntesis de 3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol

Usando el 3-(isopentiloxi)-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

- 30 Sólido amarillo, rendimiento: 80 %

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,95 (s a, 1H), 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61-7,44 (m, 7H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,84-1,67 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

- 35 (3) Síntesis del compuesto 12 (3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

Usando el 3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

- 40 Sólido rojo anaranjado, rendimiento: 64 %.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 5H), 7,54-7,43 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

- 45 Ejemplo 13: síntesis del compuesto 13 (2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 1-bromo-*N*-isopropil-4-metoxi-*N'*-fenil-2-naftohidrazida

- 50 Usando ácido 1-bromo-4-metoxi-2-naftoico (1,70 mmol, producto intermedio 1) e hidrocloreto de 1-isopropil-2-fenilhidrazina (1,75 mmol, producto intermedio 4) como material de partida y un reactivo en un matraz de fondo redondo seco bajo atmósfera de argón, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo de preparación 3.

- 55 Aceite amarillo, rendimiento: 68 %.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,31-8,09 (m, 2H), 7,61-7,44 (m, 2H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,72-7,68 (m, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,26 (m, 6H).

- 60 (2) Síntesis de 2-isopropil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 1-bromo-*N*-isopropil-4-metoxi-*N'*-fenil-2-naftohidrazida (1,16 mmol) previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo de preparación 2.

- 65 Aceite amarillo, rendimiento: 53 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

(3) Síntesis de 5-hidroxi-2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 2-isopropil-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido púrpura-blanco, rendimiento: 95 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,30 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

(4) Síntesis del compuesto 13 (2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 5-hidroxi-2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (0,52 mmol) previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 77 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 5H), 7,59 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 1,34-1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 14: síntesis del compuesto 14 (2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1,4,5-triona)

(1) Síntesis de 5-metoxi-2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1-ona

Usando el producto intermedio 5 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillento, rendimiento: 28 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1-ona

Usando el 5-metoxi-2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo pálido, rendimiento: 85,8 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,00 (s a, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 3,19 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 14 (2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1,4,5-triona)

Usando el 5-hidroxi-2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido púrpura oscuro, rendimiento: 91 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 15: síntesis del compuesto 15 (1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[*e*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 1,5-dimetoxi-3-fenil-3*H*-benzo[*e*]indazol

Usando el producto intermedio 5 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 14.

Sólido blanco, rendimiento: 51 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).

(2) Síntesis de 1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[e]indazol-5-ol

- 5 Usando el 1,5-dimetoxi-3-fenil-3*H*-benzo[e]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1. El producto amarillo pálido resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación por cromatografía en columna.

(3) Síntesis del compuesto 15 (1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[e]indazol-4,5-diona)

- 10 Usando el 1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[e]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido rojo, rendimiento: 40 %

- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,18 (s, 3H).

Ejemplo 16: síntesis del compuesto 16 (1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

- 20 (1) Síntesis de 1-isopropil-5-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando 1-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona (1,00 mmol, producto intermedio 7) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

- 25 Sólido marrón, rendimiento: 33 %

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,32-8,29 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,53-4,96 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 30 (2) Síntesis de 5-hidroxi-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 1-isopropil-5-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

- 35 Sólido verdoso, rendimiento: 70 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,27 (s a, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 40 (3) Síntesis del compuesto 16 (1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 5-hidroxi-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

- 45 Sólido naranja, rendimiento: 60 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,09-8,07 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 4,99-4,97 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 50 Ejemplo 17: síntesis del compuesto 17 (1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 1-isopropil-3,5-dimetoxi-1*H*-benzo[g]indazol

- 55 Usando el producto intermedio 7 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 16.

Sólido amarillento, rendimiento: 65 %.

- 60 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

(2) Síntesis de 1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol

- 65 Usando el 1-isopropil-3,5-dimetoxi-1*H*-benzo[g]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 82 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,73 (s a, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

(3) Síntesis del compuesto 17 (1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

Usando el 1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido rojo, rendimiento: 42 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,07-8,03 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 18: síntesis del compuesto 18 (3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 3,5-dimetoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol

Usando el producto intermedio 8 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillento, rendimiento: 78 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,33-8,30 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).

(2) Síntesis de 3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

Usando el 3,5-dimetoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido blanco, rendimiento: 99 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,16 (s a, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 18 (3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

Usando el 3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 75 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,08-8,02 (m, 3H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

Ejemplo 19: síntesis del compuesto 19 (1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol

Usando el producto intermedio 9 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillento, rendimiento: 42 %

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,30-8,27 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).

(2) Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

Usando el 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido blanco, rendimiento: 50 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,03 (s a, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 4H), 6,90 (s, 1H),

4,02 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 19 (1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

- 5 Usando el 1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 53 %.

- 10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,04-8,01 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 4H), 6,79-6,76 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 20: síntesis del compuesto 20 (1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

(1) Síntesis de 5-metoxi-1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

- 15 Usando el producto intermedio 10 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido marrón claro, rendimiento: 90 %.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,39-8,34 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 4H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

(2) Síntesis de 5-hidroxi-1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

- 25 Usando el 5-metoxi-1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido marrón claro, rendimiento: 95 %.

- 30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,44 (s a, 1H), 8,37-8,28 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,27 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 20 (1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

- 35 Usando el 5-hidroxi-1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 43 %.

- 40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,19-8,14 (m, 2H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 3H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 21: síntesis del compuesto 21 (7-fluoro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

- 45 (1) Síntesis de 7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando 7-fluoro-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona (1,5 mmol, producto intermedio 12) como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

- 50 Sólido marrón claro, rendimiento: 35 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,92-7,88 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 3H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

- 55 (2) Síntesis de 7-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona

Usando el 7-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

- 60 Sólido amarillo, rendimiento: 90 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,50 (s a, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 3,15 (s, 3H).

- 65 (3) Síntesis del compuesto 21 (7-fluoro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona)

Usando el 7-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-3(2*H*)-ona previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

5 Sólido rojo, rendimiento: 60 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,85-7,74 (m, 6H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo 22: síntesis del compuesto 22 (7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

10 (1) Síntesis de 7-fluoro-3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol

Usando el producto intermedio 12 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 21.

15 Sólido marrón claro, rendimiento: 56 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,93-7,89 (m, 1H), 7,70-7,49 (m, 6H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).

20 (2) Síntesis de 7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol

Usando el 7-fluoro-3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

25 Sólido blanco amarillento, rendimiento: 98 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,19 (s a, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,64-7,48 (m, 6H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

30 (3) Síntesis del compuesto 22 (7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

Usando el 7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

35 Sólido amarillo, rendimiento: 92 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,76-7,63 (m, 5H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

40 Ejemplo 23: síntesis del compuesto 23 (3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 3,5-dimetoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol

45 Usando el producto intermedio 14 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido amarillo, rendimiento: 70 %.

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,07-9,06 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08 (s, 3H).

(2) Síntesis de 3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol

55 Usando el 3,5-dimetoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido naranja, rendimiento: 62 %.

60 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,74 (s a, 1H), 9,11-9,10 (m, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 23 (3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-4,5-diona)

65 Usando el 3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[g]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 74 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,60-8,59 (m, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 5H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 24: síntesis del compuesto 24 (7-amino-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona (0,29 mmol, compuesto 23) se puso en un matraz de fondo redondo y se reemplazó a presión reducida con gas hidrógeno, al que se añadió Pd al 10 %/C (10 % en peso) y luego se añadieron metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) para disolver la mezcla de reacción. Después de reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se recrystalizó con acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Sólido púrpura, rendimiento: 79 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,66-7,57 (m, 5H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,50-6,39 (m, 2H), 6,07 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 25: síntesis del compuesto 25 (7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

(1) Síntesis de 7-bromo-3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol

Usando el producto intermedio 16 como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 3.

Sólido marrón claro, rendimiento: 71 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,40-8,39 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 6H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).

(2) Síntesis de 7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol

Usando el 7-bromo-3,5-dimetoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (1) del ejemplo 1.

Sólido naranja, rendimiento: 96 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,27 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 5H), 7,74-7,38 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

(3) Síntesis del compuesto 25 (7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona)

Usando el 7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ol previamente preparado como material de partida, el compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en (2) del ejemplo 1.

Sólido amarillo, rendimiento: 50 %.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 7H), 6,67-6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo experimental

Ejemplo experimental 1: ensayo de actividad enzimática NQO1*in vitro*

Para evaluar la actividad del compuesto sintetizado en NQO1, los experimentos se realizaron de la siguiente manera:

el compuesto sintetizado se disolvió en DMSO para hacer una solución madre 10 mM, que se diluyó adicionalmente con DMSO a 250 μM para preparar una solución de trabajo. Para grupos experimentales, la solución de trabajo del compuesto se añadió a una solución de reacción enzimática en la que se añadieron 50 μl de solución de citocromo C 1,54 mM a 900 μl de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) que contenía BSA al 0,14 %. Para los grupos de control negativos, se añadió DMSO que no contenía el compuesto de la invención a la solución de reacción enzimática como anteriormente. Para cada grupo experimental y de control, se añadieron 20 μl de proteína NQO1 100 ng/ml. A continuación, se añadieron 10 μl de NADH 20 mM para llevar el volumen a 1 ml. El cambio de absorbancia se midió a 550 nm durante 10 minutos usando una cubeta de 1 ml. La cinética de reacción se midió con el aumento de la absorbancia a medida que el citocromo C se reducía a 550 nm durante 10 minutos. La actividad de NQO1 se midió por la cantidad de citocromo C que se reduce (nmol de citocromo C que se redujo/min/ug de proteína NQO1).

Coeficiente de absorción del citocromo C: $21,1 (\mu\text{mol/ml})^{-1}\text{cm}^{-1}$

BSA: seroalbúmina bovina

5

Tris-HCl: clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano (solución tampón)

Equipo = espectrofotómetro Cary 100 UV-Vis

10 Los resultados se muestran en las tablas 1 a 4.

Tabla 1

Actividad de NQO1 (5 μM de compuesto, nmol de citocromo C reducido/min/ μg de proteína NQO1)	
Compuestos	NQO1 2 ng, compuesto 5 μM
Control	196
1	180
3	3066
5	2602
6	7706

Tabla 2

Actividad de NQO1 (0,2 μM de compuesto, nmol de citocromo C reducido/min/ μg de proteína NQO1)	
Compuestos	NQO1 2 ng, compuesto 0,2 μM
Control	96
2	3531
6	3782
7	2246
8	3768
9	2474
10	3455
11	2839
12	2981
13	2137
16	4441
18	4232
19	4303

15

Tabla 3

Actividad de NQO1 (0,2 μM de compuesto, nmol de citocromo C reducido/min/ μg de proteína NQO1)	
Compuestos	NQO1 2 ng, compuesto 0,2 μM
Control	74
6	2905
17	4488
20	436
21	1095
22	5360

Tabla 4

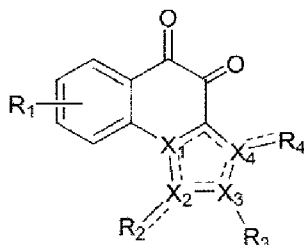
Actividad de NQO1 (0,2 μM de compuesto, nmol de citocromo C reducido/min/ μg de proteína NQO1)	
Compuestos	NQO1 2 ng, compuesto 0,2 μM
Control	10
6	3261
23	393
24	3739
25	1445

20 Como se muestra en las tablas 1 a 4, la cantidad de citocromo C que se redujo aumentó cuando se trató con el compuesto de la invención, en comparación con el control no tratado con el compuesto, por lo que se descubrió que el compuesto de la invención se usó como sustrato para NQO1 para activar la reacción redox de NQO1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables:

Fórmula Química 1



en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halo, ciano, nitro y NR₅R₆;

R₂ y R₃ no están presentes independientemente o se seleccionan del grupo que consiste en H, O, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido y alcoxi C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en O, arilo C₆₋₁₀ no sustituido y alcoxi C₁₋₆, en donde al menos uno de R₂ y R₄ son O o alcoxi C₁₋₆;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ carbonilo o R₅ y R₆ pueden unirse para formar un heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno en la estructura de anillo;

X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada una independientemente de C y N, en donde dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ son N, a condición de que X₂ y X₄ no pueden ser simultáneamente N, y X₁ y X₄ no pueden ser simultáneamente N;

--- es un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃ y X₄;

en donde el alquilo es un alquilo lineal, ramificado o cíclico, el heteroarilo es un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S en el anillo, en donde cuando el arilo o el heteroarilo están sustituidos, un sustituyente de éste es alquilo C₁₋₆, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halos.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R₂, R₃ y R₄ son alcoxi C₁₋₆.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los enlaces entre R₂ y X₂, R₃ y X₃ y R₄ y X₄ son C=O.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde al menos dos de --- son un doble enlace.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde X₁ y X₄ son C y X₂ y X₃ son N.

6. El compuesto según la reivindicación 5 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde R₄ es alcoxi C₁₋₆.

7. El compuesto según la reivindicación 5 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde el enlace entre R₄ y X₄ es C=O.

8. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde X₁ y X₂ son C y X₃ y X₄ son N.

9. El compuesto según la reivindicación 8 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde R₂ es alcoxi C₁₋₆.

10. El compuesto según la reivindicación 8 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde el enlace entre R₂ y X₂ es C=O.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde X₂ y X₄ son C y X₁ y X₃ son N.

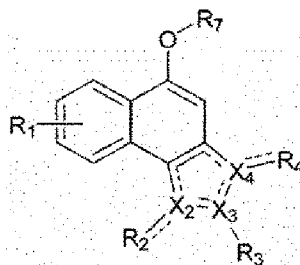
12. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero, un diastereómero o un

tautómero de este farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 3-isopropoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-isopropil-1-metil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 2-isopropil-3-metoxi-2*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-etil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 3-etoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-isobutil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 3-isobutoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-isopentil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 3-(isopentiloxi)-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 2-isopropil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 2-metil-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1,4,5-triona;
 1-metoxi-3-fenil-3*H*-benzo[*e*]indazol-4,5-diona;
 1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 1-isopropil-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 3-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 1-(4-fluorofenil)-3-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 1-metil-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 7-fluoro-2-metil-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3,4,5(2*H*)-triona;
 7-fluoro-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona;
 3-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona; y
 7-bromo-3-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-4,5-diona.

13. Un compuesto representado por la siguiente fórmula química 2:

Fórmula Química 2



en donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halo, ciano, nitro y NR₅R₆;

R₂ y R₃ no están presentes independientemente o se seleccionan del grupo que consiste en H, O, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido y alcoxi C₁₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en O, arilo C₆₋₁₀ no sustituido y alcoxi C₁₋₆, en donde al menos uno de R₂ y R₄ son O o alcoxi C₁₋₆;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ carbonilo o R₅ y R₆ pueden unirse para formar un heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno en la estructura de anillo;

R₇ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y O en la estructura de anillo, sililo sustituido con alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ carbonilo;

X₂, X₃ y X₄ se seleccionan cada una independientemente de C y N, en donde dos de X₂, X₃ y X₄ son N, a condición de que X₂ y X₄ no pueden ser simultáneamente N;

-- es un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de R₂, R₃, R₄, X₂, X₃ y X₄;

en donde el alquilo es un alquilo lineal, ramificado o cíclico, el heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S en el anillo, en donde cuando el arilo o heteroarilo está sustituido, un sustituyente de éste es alquilo C₁₋₆, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halos.

14. El compuesto según la reivindicación 13, seleccionado del grupo que consiste en:

5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;

- 2-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]indazol-1-ona;
 1-isopropil-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 5 1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-2-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 7-fluoro-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 5-metoxi-7-nitro-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 7-bromo-5-metoxi-1-fenil-1*H*-benzo[*g*]indazol-3(2*H*)-ona;
 10 5-(benciloxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-benzo[*g*]indazol-3-ona;
 5-(metoximetoxi)-1-fenil-1,2-dihidro-3*H*-benzo[*g*]indazol-3-ona;
 1-fenil-5-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)-1,2-dihidro-3*H*-benzo[*g*]indazol-3-ona;
 1-fenil-5-((trimetilsilil)oxi)-1,2-dihidro-3*H*-benzo[*g*]indazol-3-ona; y
 acetato de 3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-5-ilo.