

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 348**

51 Int. Cl.:

C07D 209/22 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2012 PCT/CN2012/084756**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13071880**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012 E 12850344 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2781508**

54 Título: **Compuestos que contienen anillos de nitrógeno fusionados para su uso como antagonistas de CRTH2**

30 Prioridad:

17.11.2011 CN 201110364581
03.09.2012 CN 201210319955

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2019

73 Titular/es:

KBP BIOSCIENCES CO., LTD. (100.0%)
401, Building 2, Jinan Pharm Valley, North
Section of Gangxing Three Road
Jinan City, Shandong Province, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, YAN;
ZHANG, MIN y
LO, HOYIN

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 715 348 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

Compuestos que contienen anillos de nitrógeno fusionados para su uso como antagonistas de CRTH2

Campo técnico

- 5 La presente invención se enmarca en el campo técnico de los productos farmacéuticos y específicamente se refiere a compuestos que contienen anillos de nitrógeno fusionados como antagonistas de CRTH2, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a formulaciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos, de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con la actividad de CRTH2.

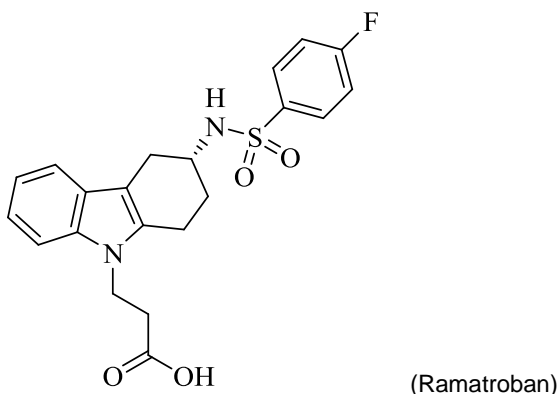
Antecedentes

- 10 CRTH2 es un receptor quimioatrayente acoplado a la proteína G expresado en las células Th2 y granulocitos eosinófilos. Se ha observado la polarización de Th2 observado en enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica. Las células Th2 generan factores celulares Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-3, para regular las enfermedades alérgicas. En las enfermedades alérgicas, estos factores celulares Th2 inducen directa o indirectamente la migración, la activación, el cebado y la supervivencia prolongada de células efectoras, tales como granulocitos eosinófilos y basófilos.

- 15 La PGD₂ (prostaglandina D2), un ligando para el CRTH2, se produce a partir de mastocitos y otros efectores importantes en las enfermedades alérgicas. En células humanas, la PGD₂ induce la migración y la activación de células Th2, granulocitos eosinófilos y basófilos a través del CRTH2. Por tanto, los antagonistas que inhiben la combinación de CRTH2 y PGD₂ deberían ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

- 20 Además, diversas evidencias experimentales han demostrado el papel de los granulocitos eosinófilos en la sinusitis nasal y el síndrome de Churg-Strauss. En los tejidos de estos pacientes se puede observar que los mastocitos están colocalizados con granulocitos eosinófilos. Se ha sugerido que la producción de PGD₂ a partir de mastocitos induce el reclutamiento de granulocitos eosinófilos. Por tanto, los antagonistas de los receptores CRTH2 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con los granulocitos eosinófilos, tales como el síndrome de Churg-Strauss y la sinusitis nasal. Los antagonistas de CRTH2 también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con los granulocitos basófilos, como la leucemia basófila, la urticaria crónica y la leucocitosis basófila, debido a la alta expresión del CRTH2 en los granulocitos basófilos.

- 25 Ramatroban está disponible comercialmente como antagonista del receptor de tromboxano A2, teniendo un efecto extremadamente alto en la activación plaquetaria y un antagonismo débil hacia los receptores CRTH2. Su selectividad es baja y las principales reacciones adversas son lividez, el tiempo prolongado de protrombina/tiempo parcial de tromboplastina activada y la hemorragia subcutánea.



- 35 Los documentos WO 2007/065684, WO 2009/077728 y US 2009/030014 todos describen derivados indólicos que pueden utilizarse, por ejemplo, para el asma, la rinitis alérgica, etc. WO 2007/065683 y WO 2007/065924 describen derivados de pirrol[2,3-b]piridina que también pueden emplearse para las indicaciones anteriores, por ejemplo.

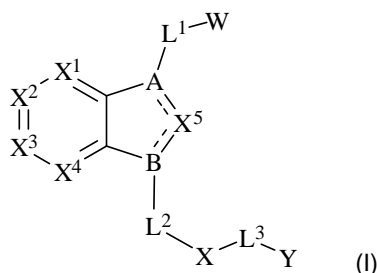
Actualmente no existe en el mercado un medicamento con un antagonismo efectivo hacia el CRTH2. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos de alta selectividad, alta actividad y nueva estructura para optimizar las propiedades físico-químicas y aumentar las posibilidades farmacéuticas.

Sumario

- 5 El problema técnico a resolver por la presente aplicación es proporcionar un compuesto que contiene un anillo de nitrógeno fusionado como antagonista de CRTH2.

Las realizaciones de la presente solicitud son las siguientes.

Un compuesto mostrado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 10 donde

X^1, X^2, X^3, X^4 , en cada caso independientemente, es N o $C(R^1)$ y X^5 es N o $C(R^2)$;

R^1 es un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro o un alquilo(C_{1-4});

R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_{1-4}) o un cicloalquilo(C_{3-6});

$-A=$ y $-B=$, en cada caso independientemente, son -N- o -C=, y uno de $-A=$ y $-B=$ es -N-;

- 15 L^1 es $-CH_2-$;

W es $-C(O)OH$;

L^2 es $-CH_2-$;

$X-L^3-Y$ es $X-N(R^{5a})-C(O)-Y$, siendo R^{5a} un átomo de hidrógeno o metilo;

- 20 X es fenilo, y X puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, metilo, etilo o trifluorometilo;

Y es fenilo o naftilo, e Y puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, de bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y trifluorometilo.

- 25 Una realización preferente del compuesto mostrado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aquel donde:

X^1, X^2, X^3 , en cada caso independientemente, son $C(R^1)$ y X^4 es N o $C(R^1)$ y X^5 es N o $C(R^2)$;

R^1 es un átomo de hidrógeno o de flúor;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo(C_{1-4});

$-A=$ y $-B=$, en cada caso independientemente, son -N- o -C=, y uno de $-A=$ y $-B=$ es -N-;

- 30 L^1 es $-CH_2-$;

W es $-C(O)OH$;

L² es -CH₂-;

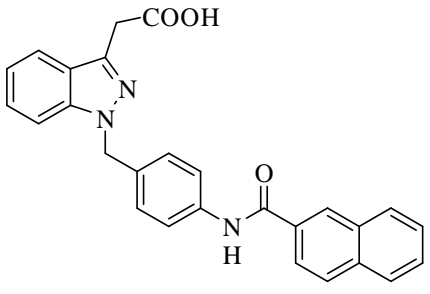
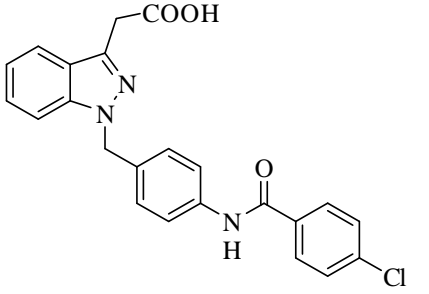
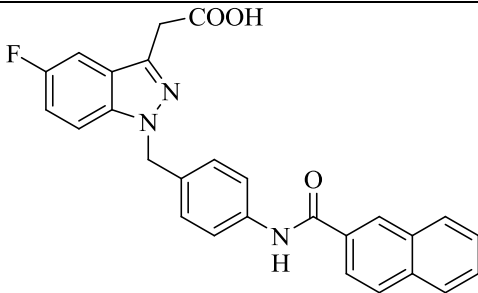
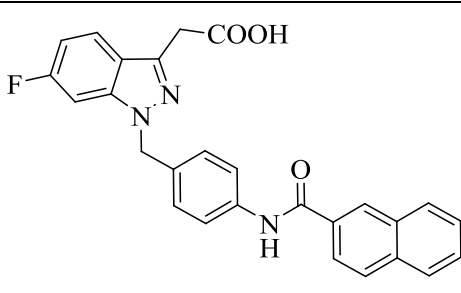
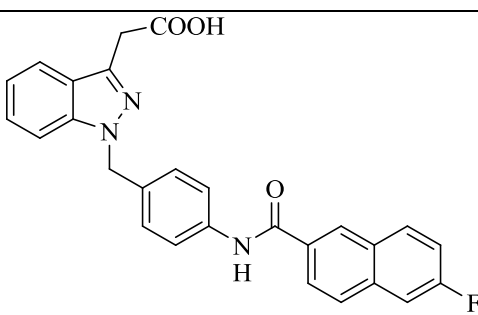
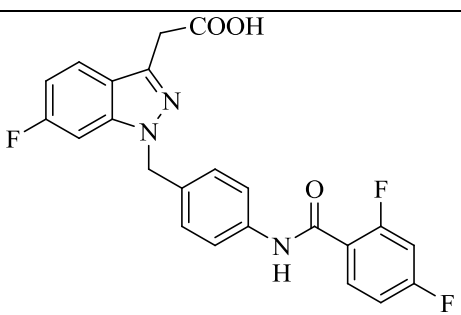
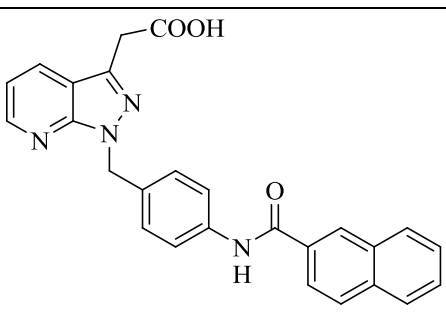
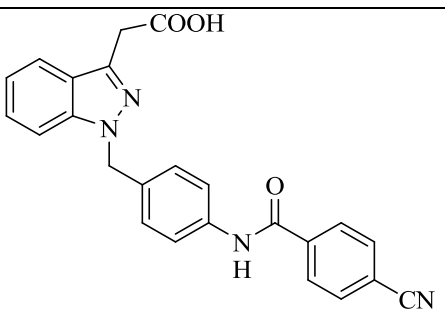
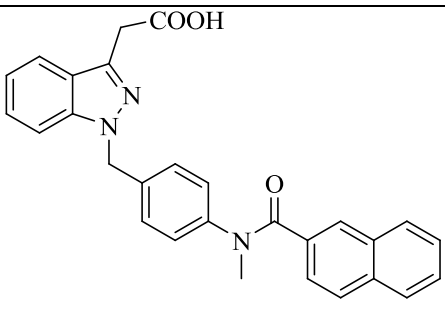
X-L³-Y es X-N(R^{5a})-C(O)-Y, siendo R^{5a} un átomo de hidrógeno o metilo;

X es fenilo

5 Y es fenilo o naftilo, e Y puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, de bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y trifluorometilo.

Compuestos mostrados por fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde algunos compuestos son preferentes, son los siguientes:

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

Nº	Compuesto	Nº	Compuesto
9		10	
11		12	
13		14	
23		16	
		22	

En la presente solicitud, el término "átomo de halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

En la presente solicitud, el término "alquilo(C₁₋₆)" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "alquilo(C₁₋₄)", "alquilo(C₁₋₃)", "alquilo(C₂₋₄)", "alquilo(C₂₋₅)" y similares; ejemplos de los mismos incluyen, pero se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilpropilo y similares. El "alquilo(C₁₋₄)" aquí descrito se refiere a ejemplos específicos que contienen 1-4 átomos de carbono en los ejemplos anteriores.

En la presente solicitud, el término "alqueno(C₂₋₆)" se refiere a un alqueno lineal o ramificado que contiene un enlace doble y tiene 2-6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "alqueno(C₂₋₄)", "alqueno(C₂₋₅)", "alqueno(C₂₋₃)" y similares; ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1,3-butadieno, 1,3-pentadieno, 1,4-pentadieno, 1,4-hexadieno y similares.

En la presente solicitud, el término "cicloalqueno(C₅₋₈)" se refiere a un grupo cíclico que contiene un doble enlace y tiene 5-8 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "cicloalqueno(C₅₋₆)", "cicloalqueno(C₅₋₇)" y similares; ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo y similares.

En la presente solicitud, el término "alquino(C₂₋₆)" se refiere a un alquino lineal o ramificado que contiene un enlace triple y tiene 2-6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "alquino(C₂₋₅)", "alquino(C₂₋₄)", "alquino(C₂₋₃)" y similares; ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butil-3-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo y similares.

En la presente solicitud, el término "alcoxi(C₁₋₆)" se refiere a un grupo unido de manera análoga a "alquilo(C₁₋₆)-O-", donde "alquilo(C₁₋₆)" es como se ha definido anteriormente; incluyendo, por ejemplo, "alcoxi(C₁₋₄)", "alcoxi(C₁₋₃)", "alcoxi(C₂₋₄)", "alcoxi(C₂₋₅)" y similares.

En la presente solicitud, el término "alquiltio(C₁₋₆)" se refiere a un grupo unido de manera análoga a "alquilo(C₁₋₆)-S-", donde "alquilo(C₁₋₆)" es como se ha definido anteriormente; incluyendo, por ejemplo, "alquiltio(C₁₋₄)", "alquiltio(C₁₋₃)", "alquiltio(C₂₋₄)", "alquiltio(C₂₋₅)" y similares.

En la presente solicitud, el término "cicloalquilo(C₃₋₈)" se refiere a un cicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, "cicloalquilo(C₃₋₆)", "cicloalquilo(C₄₋₆)", "cicloalquilo(C₅₋₆)" y similares, ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

En la presente solicitud, el término "haloalquilo(C₁₋₆)", haloalcoxi(C₁₋₆)", se refiere a un grupo derivado de la sustitución del alquilo(C₁₋₆)", alcoxi(C₁₋₆)" definidos anteriormente con uno o más "átomos de halógeno", preferentemente cloro o flúor.

En la presente solicitud, el término "heterocicloalquilo(C₃₋₈)" se refiere a un grupo derivado de la sustitución de uno a más átomos de carbono en un cicloalquilo(C₃₋₈)" por S, O, N o C(O), donde cicloalquilo(C₃₋₈)" es como se describe anteriormente.

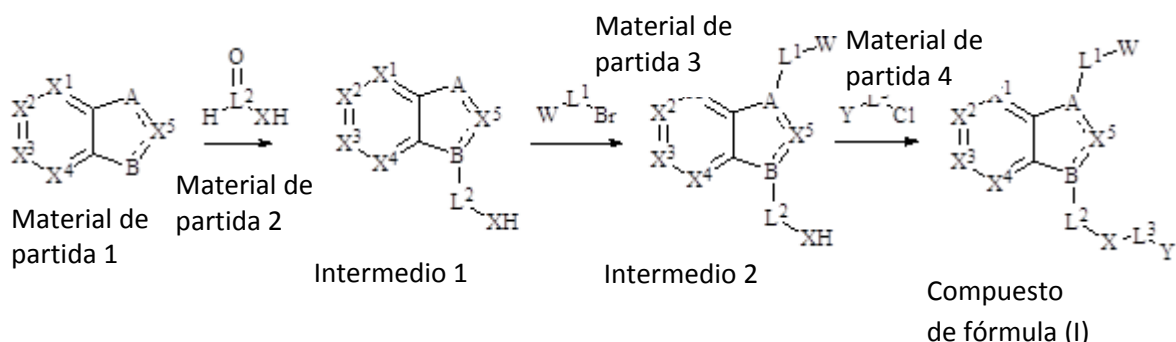
En la presente solicitud, el término "arilo" se refiere a un grupo cíclico aromático de 6-14 miembros donde todos los átomos del anillo son átomos de carbono, incluyendo arilos monocíclicos de 6-8 miembros y arilos condensados de 8-14 miembros. "Arilo monocíclico de 6-8 miembros" se refiere a un arilo completamente insaturado, como fenilo, ciclooctatetraenilo y similares. "Arilo condensado de 8-14 miembros" se refiere a un grupo de anillos condensados formado por dos o más estructuras cíclicas que comparten dos átomos de carbono adyacentes entre sí donde al menos

uno de los anillos es un anillo aromático insaturado, incluyendo el arilos condensados insaturados de 8-14 miembros como naftilo, fenantrilo, y similares, además incluyendo arilos de 8-14 miembros parcialmente saturados condensados, como benzocicloalquilo(C₃₋₈), benzocicloalqueno(C₄₋₈), ejemplos específicos de los mismos son 2,3-dihydro-1H-indenilo, 1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y similares. El "arilo de 6-10 miembros" se refiere a un grupo aromático cíclico de 6-10 miembros donde todos los átomos del anillo son átomos de carbono, incluyendo arilos monocíclicos, además incluyendo arilos condensados, donde el arilo condensado puede ser insaturado o parcialmente saturado.

En la presente solicitud, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico que contiene 3-14 átomos de anillo (conteniendo al menos un heteroátomo), incluyendo, por ejemplo, "heterociclilo de 3-10 miembros", "heterociclilo de 5-10", "heterociclilo de 5-6", "heterociclilo de 5-8 miembros", "heterociclilo de 6-10", "heterociclilo de 9-10" y similares, donde el heteroátomo incluye nitrógeno, oxígeno y azufre, y similares, y el átomo de carbono, de nitrógeno y de azufre también pueden estar sustituidos con oxo. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, 2-piridona, 4-piridona, pirimidinilo, 1,4-dioxaciclohexadienilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 4H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, oxacicloheptatrienilo, tiacicloheptatrienilo, azacicloheptatrienilo, 1,3-diazacicloheptatrienilo, azaciclooctatetraenilo, 1,4-dihidro-1,4-diazaciclooctatrienilo, 1,4-dioxaciclooctatrienilo y similares, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, 2-quinolinona, 4-quinolinona, 1-isoquinolinona, isoquinolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzopiridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, fenoxazinilo, pteridilo, purinilo, naftiridinilo, fenazina, fenotiazina, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxano and similares.

La presente solicitud describe un método para preparar el compuesto de fórmula (I), pudiendo sintetizarse el compuesto de fórmula (I) por el método descrito en los procesos siguientes y/u otras tecnologías conocidas por el experto en la materia, aun que no sólo limitándose a los procesos siguientes.

25 Proceso 1:



(1) Preparación del intermedio 1:

30 A baja temperatura (como -15-5°C), se añadieron 1,5 equivalentes de ácido trifluoroacético y 3,0 equivalentes de trietilsilano en un recipiente de reacción y se disolvieron en diclorometano. Después de agitar y reaccionar, una disolución en diclorometano de 1 equivalente del material de partida 1 y 1,1 equivalentes del material de partida 2 se añadió gota a gota al recipiente de reacción. Después de completar la adición por goteo, la reacción se mantuvo a baja temperatura (como -15-5°C). El pH se ajustó a básico con una disolución de hidróxido de sodio. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró hasta sequedad para obtener un sólido y se lavó con dietil éter para obtener una el intermedio 1.

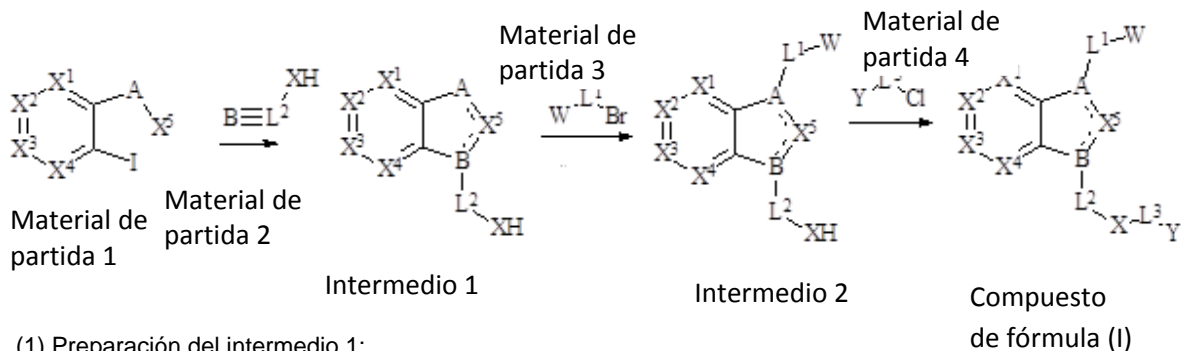
(2) Preparación del intermedio 2:

40 Se pesó 1 equivalente del intermedio 1 y se disolvió en DMF. Se añadieron 2 equivalentes de base (como carbonato de cesio, carbonato de potasio y similares), se agitó y reaccionaron a una temperatura de 5-30°C. Se añadieron 1,1 equivalentes de material de partida 3, que reaccionó durante varias horas. Una vez terminada la reacción, se filtró y el filtrado se añadió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatógrafió en columna de gel de sílice para obtener el intermedio 2.

(3) Preparación del compuesto de fórmula (I):

5 En un recipiente de reacción seco se añadió 1 equivalente del intermedio 2 y se disolvió en diclorometano. Se agregaron 3 equivalentes de trietilamina y se añadió una solución en diclorometano de 1,1 equivalentes del material de partida 4 lentamente a baja temperatura (como -15-5°C). Después de completar la adición por goteo, reaccionó a baja temperatura (como -15-5°C) durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatografió en columna para obtener el compuesto de la fórmula (I).

Proceso 2:



10 (1) Preparación del intermedio 1:

En un recipiente de reacción seco se añadieron 1 equivalente del material de partida 1, 1,3 equivalentes del material de partida 2, con tolueno y trietilamina como disolvente, catalizador (Ph₃P)₂PdCl₂ y yoduro cuproso. Se calentó y reaccionó bajo atmósfera de nitrógeno durante varias horas. Se enfrió, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se cromatografió en columna para obtener el intermedio 1.

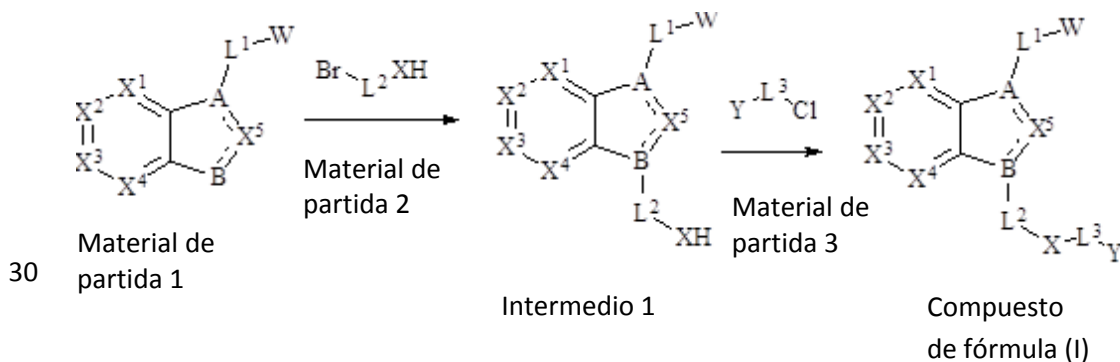
15 (2) Preparación del intermedio 2:

20 Se pesó 1 equivalente del intermedio 1 y se disolvió en DMF. Se añadieron 2 equivalentes de una base (como carbonato de cesio, carbonato de potasio, etc.), se agitó y reaccionó a una temperatura de 5 – 30°C. Se añadieron 1,1 equivalentes del material de partida 3, que reaccionó durante varias horas. Una vez terminada la reacción, se filtró. Al filtrado se añadió al agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatografió en columna de gel de sílice para obtener el intermedio 2.

(3) Preparación del compuesto de la fórmula (I):

25 En un recipiente de reacción seco se añadió 1 equivalente del intermedio 2 y se disolvió en diclorometano. Se agregaron 3 equivalentes de trietilamina, a baja temperatura (por ejemplo -15-5°C) se agregó lentamente una solución en diclorometano de 1,1 equivalentes del material de partida 4. Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar a baja temperatura (por ejemplo -15-5°C) durante 1 hora y se agitó durante la noche a una temperatura de 5-30°C. Se filtró, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatografió en columna para obtener el compuesto de la fórmula (I).

Proceso 3:



30 (1) Preparación del intermedio 1:

35 1 equivalente del material de partida 1 y 1 equivalente del material de partida 2 se añadieron en tolueno. Se añadieron 1,2 equivalentes de una base (como carbonato de cesio y similar) y una cantidad catalítica de un catalizador de transferencia de fase (como bromuro de cetil-tributil-fosfonio, y similar). Una vez terminada la adición, se calentó y dejó

reaccionar durante varias horas. Una vez terminada la reacción, se enfrió. Se añadió agua y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con agua, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar la fase orgánica, se purificó por preparativa en fase líquida para obtener el intermedio 1.

(2) Preparación del compuesto de fórmula (I):

5 En un recipiente de reacción seco se añadió 1 equivalente del intermedio 1 y se disolvió en diclorometano. Se agregaron 3 equivalentes de trietilamina. Se añadió lentamente una solución en diclorometano de 1,1 equivalentes del material de partida 3 a baja temperatura (por ejemplo -15-5°C). Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar a baja temperatura (como -15-5°C) durante 1 h y se agitó durante la noche a una temperatura de 5 – 30°C. Se filtró. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio girada y se cromatografió en columna para obtener el compuesto de fórmula (I).

10 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , W, X, Y, L^1 , L^2 , L^3 , A, B en las ecuaciones de reacción anteriores son como se definen anteriormente. Cuando sea necesario, se pueden proteger los grupos funcionales y eliminar los grupos protectores mediante métodos convencionales; cuando sea necesario, según las propiedades de los compuestos, se pueden reemplazar adecuadamente los disolventes para las reacciones; cuando sea necesario, según las propiedades de los compuestos, se pueden omitir o añadir preparaciones de algunos de ellos.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de la presente solicitud incluye sales de metales alcalinos, como sal de sodio, de potasio, de litio y similares; sales de metales alcalinotérreos, como la sal de calcio, de magnesio y similares; otras sales metálicas, como sal de aluminio, de hierro, de zinc, de cobre, de níquel, de cobalto y similares; sales básicas inorgánicas, como sal de amonio; sales básicas orgánicas, como sal terc-octil amina, de dibencilamina, de morfolina, de glucosamina, de alquil fenilglicin éster, de etilendiamina, de N-metilglucosamina, de guanidina, de dietilamina, de trietilamina, de dicitlohexilamina, de N,N'-dibenciletilendiamina, de cloroprocaína, de procaína, de dietanolamina, de N-bencilfeniletilamina, de piperazina, de tetrametilamina, de tri(hidroximetil)aminometano; cuando el compuesto de la presente solicitud sea básico, podrá prepararse una sal a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos, como sales de ácido de se incluyen: haluros, como sales de ácido fluorhídrico, de ácido clorhídrico, de ácido bromhídrico, de ácido yodhídrico y similares; sales de ácidos inorgánicos, como nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y similares; sulfonatos de alquilo inferior, como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, y similares; arilsulfonatos, como bencenosulfonato, p-bencenosulfonato y similares; sales de ácidos orgánicos, como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, maleato y similares; sales de aminoácidos, como sal de glicina, de trimetilglicina, de arginina, de ornitina, de glutamina, de ácido aspártico y similares. Para evitar dudas, puede haber uno, dos o tres cationes formadores de sal, pero esto depende del número de grupos funcionales carboxilo y de las valencias de los cationes. Es evidente para el experto en la materia que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente solicitud puede formarse con el carboxilo libre y similares del compuesto y puede prepararse por métodos convencionales.

20 La presente solicitud incluye además un estereoisómero del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en forma de isómero óptico debido a la presencia de una molécula quiral. Así, la presente solicitud incluye también tales isómeros ópticos y sus mezclas. Cuando el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo contiene un enlace doble o una estructura cíclica pequeña, debido al impedimento de la libre rotación del enlace entre los átomos del enlace doble o del ciclo en la molécula, existen disposiciones espaciales diferentes, resultando en estereoisómeros, que también se denominan isómeros cis-trans. La presente solicitud incluye también estos isómeros cis-trans y sus mezclas. La presente solicitud también incluye estereoisómeros generados por el cambio de posición de la disposición espacial de los átomos o grupos atómicos unidos al carbono debido a la rotación de un enlace simple, que también se denominan isomería conformacional, y también incluye sus mezclas.

25 El compuesto de la fórmula (I) de la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse junto con uno o más vehículos farmacéuticos aceptables en una formulación farmacéuticamente aceptable, que se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento de forma oral, parenteral y similares. Cuando se administra vía oral, puede prepararse una formulación sólida convencional, como tabletas, cápsulas, píldoras, gránulos y similares, con cargas convencionales, agentes aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes y similares; cuando se administra vía parenteral, puede formularse en una formulación inyectable, incluyendo una solución inyectable, polvo estéril para inyección y una solución concentrada para inyección. Cuando se formula en una formulación de inyección, se puede producir utilizando métodos convencionales en el campo de los productos farmacéuticos. Cuando se formula una formulación de inyección, no se agrega ningún aditivo o se puede agregar un aditivo adecuado de acuerdo con las propiedades del medicamento. Los procedimientos para preparar tales formulaciones son conocidos o evidentes para el experto en la materia: ver, por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, PA, 16th, Ed, 1980.

5 La presente solicitud proporciona además el uso del compuesto representado por la fórmula general (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con la actividad de CRTH2, seleccionada de entre asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis nasal, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eczema, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El "tratamiento" aquí descrito se refiere al alivio, la mejora, la eliminación o la disminución de los signos y síntomas relacionados con la enfermedad o afección.

10 La "prevención" aquí descrita se refiere a la inhibición o el aplazamiento de la aparición o el desarrollo de la enfermedad o afección, o la inhibición o el aplazamiento de los signos o síntomas relacionados con la enfermedad o afección.

15 La presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más sustancias terapéuticamente activas seleccionadas entre inhibidores de TNF- α , inhibidores de COX-1/COX-2, inhibidores de la COX-2, glucocorticoides, anticuerpos inactivados para la interleucina, reguladores del receptor del factor quimiotáctico, antagonistas de los receptores/antihistamínicos H1 de histamina, antagonistas de leucotrienos, antagonistas LTD4, antagonistas VLA-4, corticosteroides, análogos de corticosteroides, β 2-agonistas, teofilina, inhibidores biosintéticos de leucotrienos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV, analgésicos opiáceos, anticoagulantes, agentes β -bloqueantes, agonistas β -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de la reductasa HMG-CoA.

20 La "composición" aquí descrita se refiere a cualquier producto obtenido por conjugación inerte o polimerización de los componentes activos y vehículos constituyentes o por descomposición de uno o más componentes, o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más componentes en la composición farmacéutica. Por tanto, la composición farmacéutica de la presente solicitud incluye cualquier composición preparada mezclando el compuesto de fórmula (I) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Los efectos beneficiosos de los compuestos de la presente solicitud se ilustran con ensayos de actividad farmacológica de algunos de los compuestos de la presente solicitud. Otros compuestos de la presente solicitud tienen los mismos efectos beneficiosos que aquellos indicados en los ensayos. Sin embargo, no debe interpretarse en el sentido de que los compuestos de la presente solicitud sólo tienen los efectos beneficiosos siguientes.

Ensayo Ejemplo 1: Actividad farmacológica *in vitro* de los compuestos de la presente solicitud

30 **Material de ensayo** Ramatroban, disponible en el mercado;

Los compuestos de la presente solicitud se prepararon según los procedimientos de los Ejemplos.

Procedimiento de ensayo El ensayo fue realizado por Nanjing GenScript Biotech Ltd. mediante un test de flujo de calcio. El procedimiento y los resultados del ensayo son los siguientes:

35 El material de ensayo se pesó con precisión y se agregó DMSO para su disolución, se mezcló y homogeneizó lo suficiente y se formuló a 50 mM. Y luego, se diluyó a 50 μ M usando una solución tampón de 20 mM de HEPES (ácido hidroxietilpiperazin-etanosulfónico) a pH 7,4, y la concentración máxima del compuesto fue de 10.000 nM. Se diluyó además 3 veces en serie y se diluyó consecutivamente a 10 concentraciones, se reservó.

Ensayo FLIPR (Análisis de imágenes de fluorescencia en tiempo real)

40 En una placa de 384 micropocillos negra se añadieron 20 μ l de una solución celular que contenía 20000 CHO-K1 / CRTH2/ G α 15 y se incubó a 37°C, con 5% CO₂ durante 18h. Luego, se añadieron 20 μ l de tinción en el kit de ensayo FLIPR® Calcium 4 (kit) y 10 μ l de la solución del compuesto. A continuación, se incubó a 37°C durante 60 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos. En 20 segundos, se agregó una solución en tampón PGD2 HEPES de un agonista PGD2 (prostaglandina D2) a la concentración de EC80 y se detectaron los valores de fluorescencia de 21-120 segundos.

45 Procesamiento de datos

Δ RFU (Intensidad relativa de fluorescencia) = valor de fluorescencia máxima de 21-120 segundos - valor medio de fluorescencia de 1-20 segundos.

Relación de inhibición = $\{1 - (\Delta\text{RFU}_{\text{compuesto}} - \Delta\text{RFU}_{\text{fondo}}) / (\Delta\text{RFU}_{\text{control-agonista}} - \Delta\text{RFU}_{\text{fondo}})\} \times 100$

Los valores IC₅₀ de los compuestos (es decir, la concentración del compuesto de ensayo necesario para bloquear el 50% de la activación del receptor CRTH2 inducida por PGD2 a la concentración EC80) se calcularon a partir de las relaciones de inhibición.

Resultados de los ensayos y conclusiones

5 Tabla 1: Antagonismo de los compuestos de la presente solicitud contra el receptor CRTH2

Material de ensayo	IC ₅₀
Ramatroban	10,3 µM
Compuesto 1	2,6 nM
Compuesto 2	2,3 nM
Compuesto 3	6,2 nM
Compuesto 4	2,7 nM
Compuesto 5	2,3 nM
Compuesto 6	0,5 nM
Compuesto 7	7 nM
Compuesto 8	9,7 nM
Compuesto 9	3,6 nM
Compuesto 10	7,3 nM
Compuesto 11	1,19 nM
Compuesto 12	14,9 nM
Compuesto 13	4,42 nM
Compuesto 23	5,7 nM

De los resultados comparativos de la tabla anterior se desprende que los compuestos de la presente solicitud tienen un antagonismo con el receptor CRTH2 sustancialmente superior al de Ramatroban, con características sustantivas y un progreso notable.

Ensayo Ejemplo 2: Ensayo de actividad farmacológica *in vivo* (administración oral)

10 **Material de ensayo** Los compuestos de la presente solicitud preparados según los procedimientos de los Ejemplos.

Procedimiento de ensayo El ensayo fue realizado por PharmaLegacy Biological and Medical Technology (Shanghai) Ltd. para probar el efecto terapéutico de los compuestos sobre el asma de ratones empleando un modelo de asma inducida por OVA. El procedimiento y los resultados del ensayo son los siguientes:

15 Después de aclimatación, hembras de ratones BALB/c se dividieron en un grupo de control blanco, un grupo modelo y un grupo de administración basado en el peso corporal al azar. Los grupos de animales, la dosis de administración y el volumen de administración se detallan en la Tabla 2. El grupo modelo y el grupo de administración fueron inyectados intraperitonealmente con una solución de OVA (ovoalbúmina) (conteniendo 20 µg OVA y 2 mg de sulfato de potasio y aluminio) 0,1 ml/animal para provocar una alergia en los días 1, 14; el grupo control blanco fue inyectado con PBS (solución tampón fosfato). En los días 28, 29, 30, 1% el OVA fue atomizado e inhalado continuamente para activarse durante 30 minutos, para el grupo de control blanco se reemplazó por PBS. Los días 27, 28, 29, 30, 31, los animales fueron administrados vía oral con el medicamento y el disolvente. Al grupo control blanco se le administró el disolvente 2 veces al día, 1 h antes de la inhalación de PBS y 7 h después de la inhalación; al grupo modelo se le administró el disolvente 2 veces al día, 1 h antes de la inhalación de OVA para la activación y 7 h después de la activación; al grupo de administración se le administró el fármaco 2 veces al día, 1 h antes de la inhalación de OVA para la activación y 7 h después de la activación. El día 32, los animales fueron sacrificados, inmediatamente se les irrigó el pulmón con 0,5 ml de PBS (conteniendo 1% FBS) vía bronquial y la irrigación se repitió 2 veces. Las soluciones de irrigación se combinaron, centrifugaron y las células fueron resuspendidas en 1,5 ml de PBS (conteniendo 1% de FBS). Se realizó un recuento celular de la solución de irrigación de los alvéolos bronquiales pulmonares.

Tabla 2 Cuadro de administración a los animales

Grupo	Animales	Volumen (ml/kg)	Dosis (mg/kg)	Número de administraciones
Control blanco	8	10	Disolvente	Dos veces al día
Modelo	8	10	Disolvente	Dos veces al día
Compuesto 9	8	10	30	Dos veces al día

Tabla 3 Influencia de la administración oral en el recuento celular total y clasificación de la solución de irrigación de alvéolos pulmonares en el modelo de asma de ratones BALB/c inducido por OVA ($\times 10^4/\text{ml}$)(Media \pm SEM)

Grupo	Recuento total de glóbulos blancos	Célula acidófila	Macrófagos	Linfocitos	Granulocito Neutrófilo
Control blanco	27,84 \pm 3,75	0,98 \pm 0,55	26,38 \pm 3,85	0,16 \pm 0,02	0,33 \pm 0,1
Modelo	204,47 \pm 19,38##	109,28 \pm 15,03##	75,48 \pm 8,65##	1,13 \pm 0,13#	18,58 \pm 4,29##
Comp. 9	98,63 \pm 4,53**	35,26 \pm 4,53**	55,38 \pm 5,1**	1,33 \pm 0,23	6,66 \pm 1,87*

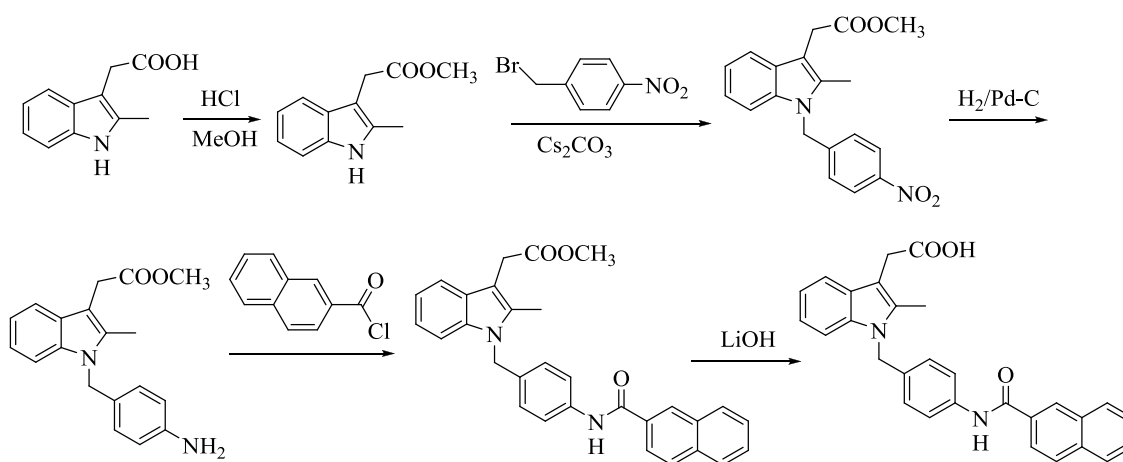
5 #p<0,05, ##p<0,01, el grupo del modelo comparado con el grupo control blanco; *p<0,05, **p<0,01 grupo de ensayo comparado con el grupo modelo.

Conclusión: se puede ver en la Tabla 3 que el compuesto 9 puede reducir sustancialmente el recuento total de glóbulos blancos y específicamente puede reducir sustancialmente el recuento de células acidófilas, lo que tiene un efecto terapéutico muy bueno en la inflamación asmática inducida por OVA en ratones.

Realizaciones específicas

10 El contenido anterior de la presente solicitud se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse en el sentido de que el alcance de la presente solicitud se limite únicamente a los ejemplos que figuran a continuación.

Ejemplo 1 Preparación de ácido 2-[1-[4-[4-(2-naftamido)bencil]-2-metil-1H-indol-3-il]acético (Compuesto 1)



15 1. Preparación de 2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo

Se pesó ácido 2-(2-metil-1H-indol-3-il)acético (11,7 g, 61,84 mmol) y se agregó a 100 ml de metanol. Se añadieron 0,7 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota. La reacción se mantuvo a 70°C durante 4 horas, se enfrió, se secó en un evaporador rotatorio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó dos veces con una disolución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se secó en un evaporador rotatorio para obtener 11,4 g de un sólido de color marrón rojizo con un rendimiento del 90,7%.

2. Preparación del acetato de 2-[2-metil-1-(4-nitrobencil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo

25 En 100 ml de tolueno se añadió 2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo (4,9 g, 24,1 mmol), bromuro de p-nitrobencil (5,18 g, 24,0 mmol), carbonato de cesio (9,38 g, 28,8 mmol) y bromuro cetil-tributil-fósforo (1,58 g, 3,1 mmol). Una vez terminada la adición, se dejó reaccionar a 110°C durante 6 horas. Una vez terminada la reacción, se enfrió, se añadió agua y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con agua. La fase orgánica se secó en un evaporador rotatorio y se purificó por fase líquida preparatoria para obtener 300 mg del producto con un rendimiento del 3,7%.

3. Preparación del 2-[1-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[2-metil-1-(4-nitrobenzil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo (300 mg, 0,887 mmol) y se disolvió en 10 ml de metanol. Se añadieron 20 mg de Pd/C 10% y se dejó reaccionar bajo hidrógeno durante 3 horas. Después de completar la reacción, se filtró. La torta de filtrado se lavó con metanol, y el filtrado se secó en un evaporador rotatorio para obtener 260 mg de un sólido con un rendimiento del 95,0%.

5. 4. Preparación de 2-[1-[4-[4-(2-naftamido)benzil]-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[1-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo (260 mg, 0,843 mmol) y se disolvió en 10 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol) y cloruro de 2-naftilo (195 mg, 1,02 mmol) lentamente en un baño de hielo. Una vez terminada la adición, se dejó reaccionar durante 1 hora en baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para la reacción. Se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio, se cromatógrafió en columna para obtener 150 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 38,4%.

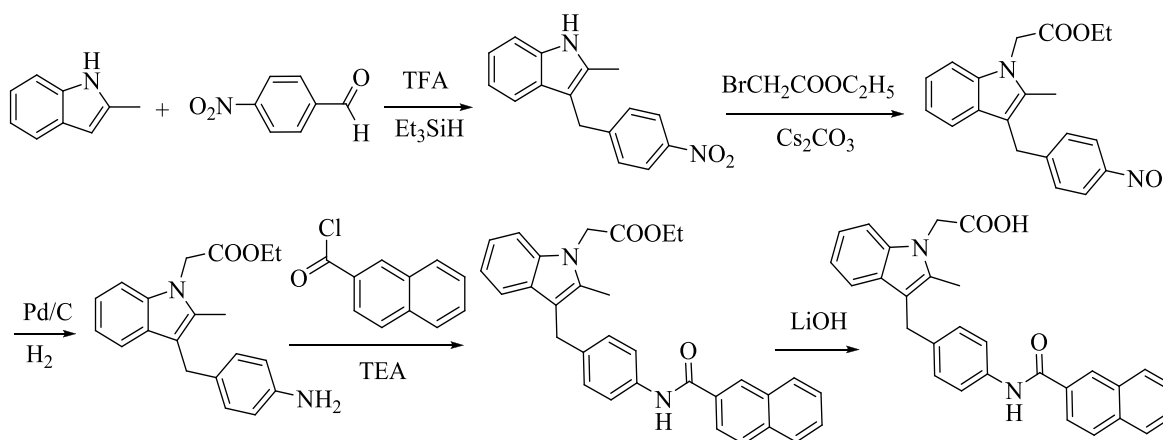
5. Preparación de ácido 2-[1-[4-[4-(2-naftamido)benzil]-2-metil-1H-indol-3-il]acético

En un recipiente de reacción seco, se pesaron 2-[1-[4-[4-(2-naftamido)benzil]-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo (150 mg, 0,324 mmol), hidróxido de litio monohidratado (55 mg, 1,31 mmol), 3 ml de tetrahidrofurano, 3 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue controlada hasta ser completa por TLC. El disolvente se secó en un evaporador rotatorio. Se ajustó a pH = 3-4 con una disolución 2N de HCl. Se extrajo con éster etílico, se secó en un evaporador rotatorio para obtener el producto como un sólido blanco, 80 mg. Tras recristalización en acetato de etilo, se obtuvo un producto puro, 51 mg, con un rendimiento del 35,2%.

Espectro de masas (M+H): 449,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz): δ 10,40 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,08-7,94 (4H, m), 7,70 (2H, d), 7,65-7,56 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,08-6,95 (4H, m), 5,37 (2H, s), 3,63 (2H, s), 2,32 (3

Ejemplo 2 Preparación de ácido 2-[3-[3-[4-(4-(2-naftamido)benzil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético (Compuesto 2)



1. Preparación de 2-metil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol

En un recipiente de reacción en baño de agua helada se añadió ácido trifluoroacético (6,824 g, 60 mmol), trietilsilano (13,9 g, 120 mmol), diclorometano 20 ml. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución en diclorometano de 2-metil-1H-indol (5,24 g, 40 mmol) y *p*-nitro-benzaldehído (6,67 g, 44 mmol) gota a gota en el recipiente de reacción. Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar manteniendo esta temperatura durante 1 h. Se ajustó el pH = 8-9 con una disolución de hidróxido de sodio 2M. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró hasta sequedad para obtener un sólido de color marrón rojizo, que se lavó con dietil éter para obtener un polvo sólido amarillo, 4,3 g, con un rendimiento del 40,3%.

2. Preparación de 2-[2-[2-metil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Se pesó 2-metil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol (4,0 g, 15 mmol) y se disolvió en 30 ml DMF. Se añadió carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió bromoacetato de etilo (2,755 g, 16,5 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez finalizada la reacción, se filtró. Al filtrado se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una disolución saturada de cloruro de

sodio, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para obtener un sólido amarillo, 2,7 g, con un rendimiento del 51,1%.

3. Preparación de 2-[3-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 5 En un recipiente de reacción seco se añadió 2-[2-[2-metil-3-(4-nitrobencil)-1H-indol-1-il]acetato de etilo (2,7 g, 7,66 mmol) y se disolvió en 30 ml de metanol. Se agregaron 300 mg de Pd/C 10%, se purgó con hidrógeno y se dejó reaccionar durante la noche. Una vez terminada la reacción, se filtró y se lavó la torta de filtrado con metanol. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio para obtener un sólido blanco, 2,28 g, con un rendimiento del 92,3%.

4. Preparación de 2-[3-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 10 En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[3-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1,644 g, 5,1 mmol) y se disolvió en 30 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol) y en baño de hielo se agregó lentamente una solución en diclorometano de cloruro de 2-naftilo (1,067 g, 5,6 mmol). Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar en baño de hielo durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio, se cromatógrafió en columna para obtener un sólido blanco, 0,53 g, con un rendimiento del 21,8%.

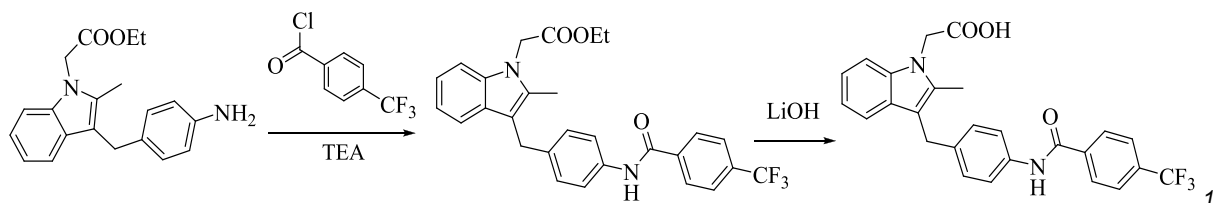
- 15 5. Preparación de ácido 2-[3-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético

- 20 En un recipiente de reacción seco, se añadieron sucesivamente 2-[3-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (530 mg, 1,11 mmol), hidróxido de litio monohidratado (140 mg, 3,34 mmol), 5 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de metanol, 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue monitoreada para completarse por TLC. El disolvente se secó en un evaporador rotatorio. Se ajustó a pH = 3 - 4 con una disolución 2N de HCl. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo, diclorometano, acetonitrilo, para obtener el producto, 100 mg, como un sólido blanco, con un rendimiento del 20,1%.

Espectro de masas (M+H): 449,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz): δ 10,31 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 8,02-7,96 (3H, m), 7,65 (2H, d), 7,63-7,57 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,22-7,15 (3H, m), 6,95 (1H, t), 6,86 (1H, t), 4,41 (2H, s), 3,99 (2H, s), 2,33 (3H, s).

- 25 **Ejemplo 3 Preparación de ácido 2-[2-[2-metil-3-[4-[4-(trifluorometil)benzamido]bencil]-1H-indol-1-il]acético (Compuesto 3)**



Preparación de 2-[2-[2-metil-3-[4-[4-(trifluorometil)benzamido]bencil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 30 En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[3-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1,0 g, 3,11 mmol) y se disolvió en 15 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmol) y, en un baño de hielo, se agregó lentamente una solución en diclorometano de cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (0,649 g, 3,11 mmol). Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar en baño de hielo durante 4 h y se filtró. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio, se cromatógrafió en columna para obtener un sólido blanco, 1,15 g, con un rendimiento del 74,9%.

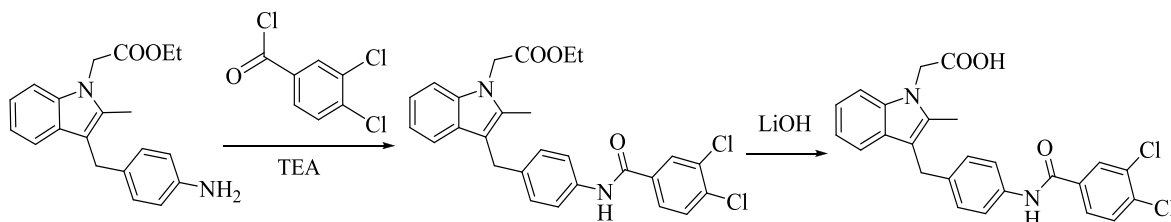
- 35 2. Preparación de ácido 2-[2-[2-metil-3-[4-[4-(trifluorometil)benzamido]bencil]-1H-indol-1-il]acético

- 40 En un recipiente de reacción seco, se pesaron 2-[2-[2-metil-3-[4-[4-(trifluorometil)benzamido]bencil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo (600 mg, 1,21 mmol), hidróxido de litio monohidratado (153 mg, 3,64 mmol), 10 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol y 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se monitoreó la reacción hasta completarse por TLC. El disolvente se secó en un evaporador rotatorio. Se ajustó a pH = 3-4 con una disolución 2N de HCl. Se filtró y la torta de filtrado se lavó con 20 ml de metanol para obtener el producto, 480 mg, en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 85,1%.

Espectro de masas (M+H): 467,2

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 10,36 (1H, s), 8,10 (2H, d), 7,87 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,33 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,18 (2H, d), 6,98 (1H, t), 6,89 (1H, t), 4,72 (2H, s), 3,99 (2H, s), 2,32 (2,32)

Ejemplo 4 Preparación de ácido 2-[3-[3-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético (Compuesto 4)



1. Preparación de 2-[3-[3-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

10 En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[3-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1,0 g, 3,11 mmol) y se disolvió en 15 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) y, en baño de hielo, se agregó lentamente una solución en diclorometano de cloruro de 3,4-diclorobenzoylo (0,652 g, 3,11 mmol). Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar en el baño de hielo durante 4 h y se filtró. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano y se secó en un evaporador rotatorio, se cromatógrafió en columna para obtener un sólido blanco, 1,23 g, con un rendimiento del 79,7%.

2. Preparación de ácido 2-[3-[3-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético

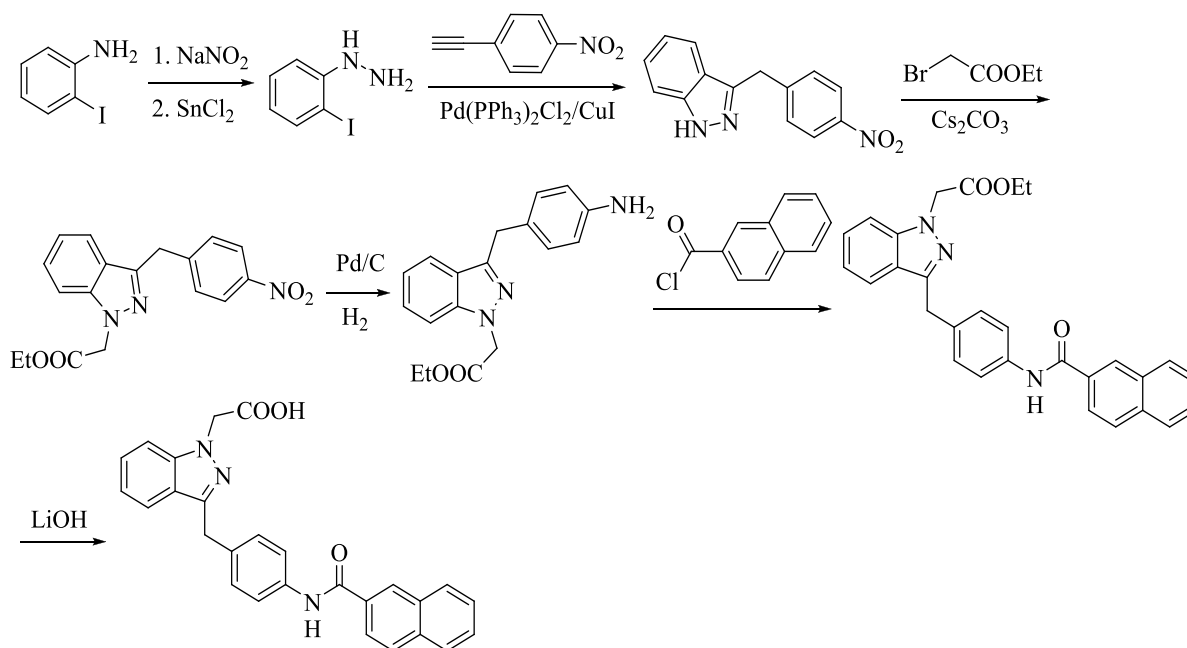
15 En un recipiente de reacción seco, se pesaron 2-[3-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (691 mg, 1,39 mmol), hidróxido de litio monohidratado (176 mg, 4,19 mmol), 10 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol, 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se supervisó la reacción hasta completarse por TLC. El disolvente se secó en un evaporador rotatorio. Se ajustó a pH = 3-4 con una disolución de 2N de HCl. Se filtró, y la torta de filtrado se lavó con 20 ml de metanol para obtener el producto en forma de un sólido blanco, 551 mg, con un rendimiento del 84,9%.

20

Espectro de masas (M+H): 467,1

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 10,29 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,58 (2H, d), 7,34 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,00 (1H, t), 6,91 (1H, t), 4,83 (2H, s), 3,99 (2H, s), 2,32 (3H, s).

Ejemplo 5 Preparación de ácido 2-[3-(4-(2-naftamido)bencil)-1H-indazol-1-il]acético (Compuesto 5)



1. Preparación de (2-yodofenil)hidrazina

Se disolvieron 21,9 g (100 mmol) de o-yodofenilamina en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. A 0°C, se añadieron gota a gota 6,9 g de nitrito sódico (disuelto en 35 ml de agua) y se agitaron a 0°C durante media hora. A continuación se añadió SnCl₂·2H₂O (64,7 g, 300 mmol) (disuelto en 70 ml de ácido clorhídrico concentrado) gota a gota lentamente y se dejó reaccionar durante aproximadamente 3 h hasta completarse. Se filtró para obtener un sólido blanco, que se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y luego con un disolvente mixto de éter de petróleo y dietil éter (1:1). Luego, el sólido se ajustó para ser básico con una disolución de hidróxido de sodio. La impureza sólida que contenía se filtró, la fase acuosa se extrajo con diclorometano varias veces, las fases orgánicas combinadas, se secaron en un evaporador rotatorio para obtener un aceite incoloro, 10,3 g, con un rendimiento del 44,0%.

2. Preparación de 3-(4-nitrobenzil)-1H-indazol

En un recipiente de reacción seco se añadieron 10,3 g (44 mmol) de (2-yodofenil)hidrazina, 100 ml de tolueno, 50 ml de trietilamina, 8,41 g (57,2 mmol) de p-nitrofenilacetileno, 500 mg de (Ph₃P)₂PdCl₂ y 250 mg de yoduro cuproso, respectivamente, y se dejó reaccionar a 110°C bajo protección de nitrógeno durante 4,5 h. Se enfrió, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente, se cromatógrafió en columna para obtener un líquido rojo, 2,15 g (8,50 mmol), con un rendimiento del 19,3%.

3. Preparación de 2-[3-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-1-yl]acetato de etilo

En un recipiente de reacción seco se añadieron 2,15 g de 3-(4-nitrobenzil)-1H-indazol, 10 ml de DMF, 1,70 g de bromoacetato de etilo, 5,54 g de carbonato de cesio y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se cromatógrafió en columna para obtener 1,4 g de un sólido rojo con un rendimiento del 48,5%.

4. Preparación de 2-[3-(4-aminobenzil)-1H-indazol-1-yl]acetato de etilo

1,3 g (3,83 mmol) de acetato de 2-[3-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-1-yl] se disolvieron en 40 ml de metanol. Se añadieron 200 mg de paladio sobre carbono, y se dejó reaccionar bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró para eliminar sólidos, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se separó por cromatografía preparativa para obtener un sólido blanco, 630 mg, con un rendimiento del 53,3%.

5. Preparación de 2-[3-[4-(2-naftamido)benzil]-1H-indazol-1-yl]acetato de etilo

630 mg (2,04 mmol) de 2-[3-(4-aminobenzil)-1H-indazol-1-yl]acetato de etilo se disolvieron en 20 ml de diclorometano. Se añadieron 0,85 ml (6,11 mmol) de trietilamina y, en baño de hielo, se añadió una solución en diclorometano de cloruro de 2-naftoilo (428 mg, 2,25 mmol) y se dejó reaccionar en baño de hielo durante 3 h. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para la reacción, se extrajo con acetato de etilo, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatógrafió en columna para obtener un sólido blanco, 850 mg, con un rendimiento del 89,7%.

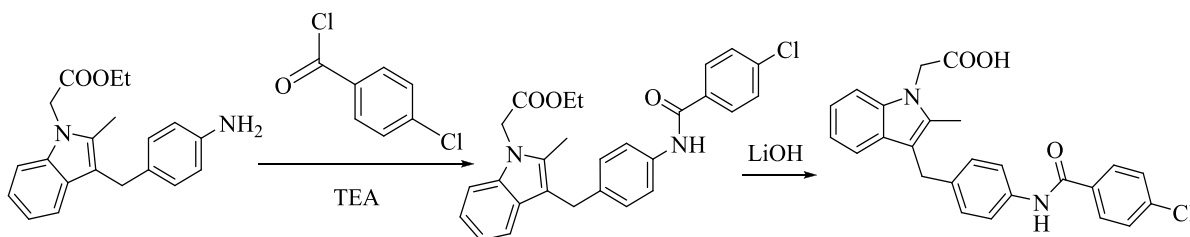
6. Preparación de ácido 2-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acético

Se disolvieron 575 mg de 2-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acetato de etilo en una solución mixta de 10 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de metanol, en baño de hielo se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de 333 mg de hidróxido de litio monohidratado (7,93 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se añadió agua al sistema y se ajustó el valor pH para que fuera ácido con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que se filtró, se secó para obtener un sólido blanco, 470 mg (1,08 mmol), con un rendimiento del 87,1%.

LC-MS (M+H): 436,2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10,37 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-7,95 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (td, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,07(td, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (s, 2H).

Ejemplo 6 Preparación de ácido 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético (Compuesto 6)



1. Preparación de 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[3-(4-aminobencil)-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1,0 g, 3,10 mmol) y se disolvió en 15 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmol), en baño de hielo se agregó lentamente una disolución en diclorometano de cloruro de 4-clorobenzóilo (0,544 g, 3,11 mmol). Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar en el baño de hielo durante 4 h. Se filtró. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio, se cromatógrafió en columna para obtener un sólido blanco, 0,580 g, con un rendimiento del 40,6%.

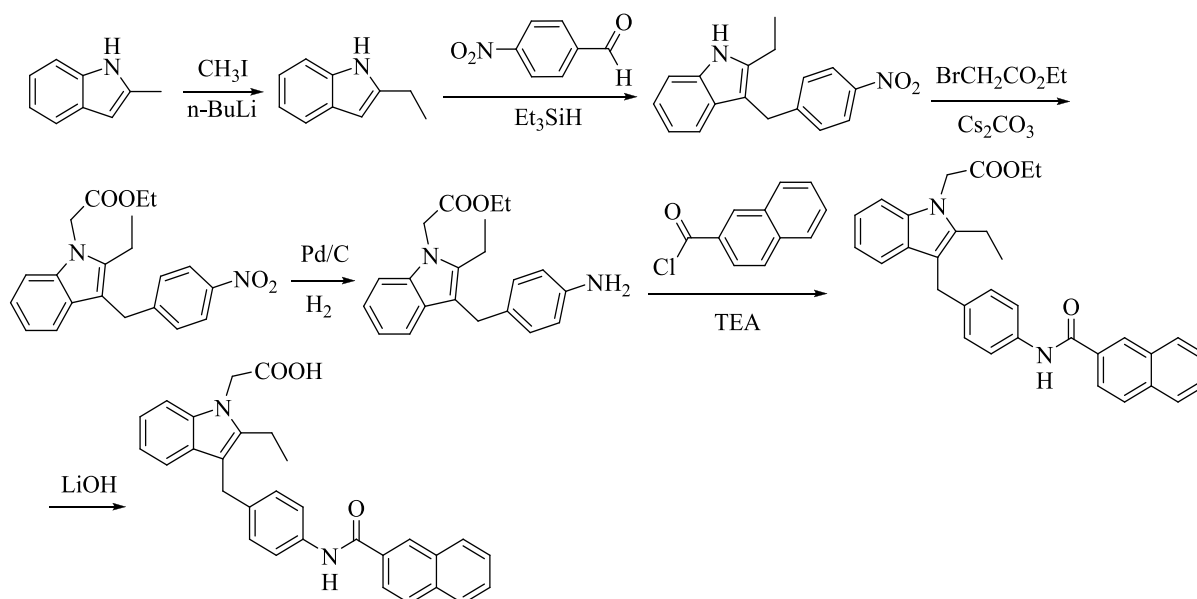
20 2. Preparación de ácido 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acético

En un recipiente de reacción seco, se pesó 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (580 mg, 1,26 mmol), hidróxido de litio monohidratado (159 mg, 3,79 mmol), 10 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol, 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue monitoreada para completarse por TLC. El disolvente se secó en un evaporador rotatorio. Se ajustó a pH = 3-4 con una disolución 2N de HCl. Se filtró y se lavó la torta con 20 ml de metanol para obtener el producto en forma de un sólido blanco, 523 mg, con un rendimiento del 95,9%.

Espectro de masas (M+H): 433,2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ 10,21 (1H, s), 7,93 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,17 (2H, d), 7,01 (1H, t), 6,92 (1H, t), 4,93 (2H, s), 3,99 (2H, s), 2,32 (3H, s)

30 Ejemplo 7 Preparación de ácido 2-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-etil-1H-indol-1-il]acético (Compuesto 7)



1. Preparación de 2-etil-1H-indol

En un baño de agua helada, se añadieron 2-metilindol (5 g, 38,1 mmol), 300 ml de dietil éter anhidro, 47,5 ml (114 mmol) de n-BuLi 2,4M, terc-butanol (8,5 g, 75,8 mmol) en un recipiente de reacción. Una vez terminada la adición, bajo protección de nitrógeno, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, el sistema se enfrió a -70°C y se añadió yodometano (10,245 g, 72,2 mmol) gota a gota. Una vez terminada la adición, se dejó reaccionar durante 2 horas manteniendo esta temperatura. Luego se calentó a -40°C . Se agregaron 2 ml de agua y luego se calentó a temperatura ambiente. El sistema se vertió sobre agua, se ajustó el pH a 6, se extrajo con dietil éter, se secó en un evaporador rotatorio para obtener el producto, 3,74 g, con un rendimiento del 67,7%.

2. Preparación de 2-etil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol

En un baño de agua helada, se añadieron a un recipiente de reacción ácido trifluoroacético (4,4 g, 38,6 mmol), trietilsilano (9,02 g, 77,6 mmol) y diclorometano 15 ml. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una disolución en diclorometano de 2-etil-1H-indol (3,74 g, 25,8 mmol) y p-nitrobenzaldehído (4,29 g, 28,4 mmol) gota a gota al recipiente de reacción. Después de completar la adición por goteo, se dejó reaccionar manteniendo esta temperatura durante 1 h, se ajustó a pH=8-9 con una disolución de hidróxido de sodio 2M. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró hasta sequedad para obtener un sólido de color marrón rojizo, se lavó con una pequeña cantidad de dietil éter para obtener un polvo sólido amarillo, 3 g, con un rendimiento del 41,5%.

3. Preparación de 2-[2-etil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Se pesó 2-etil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol (3,0 g, 10,7 mmol) y se disolvió en 30 ml de DMF. Se añadió carbonato de cesio (6,98 g, 21,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió bromoacetato de etilo (1,97 g, 11,8 mmol), se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 10 h y se filtró. El filtrado se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó en un evaporador rotatorio y se purificó en fase líquida preparatoria para obtener un sólido amarillo, 350 mg, con un rendimiento del 8,97%.

4. Preparación de 2-[3-(4-aminobencil)-2-etil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[2-etil-3-(4-nitrobenzil)-1H-indol-1-il]acetato de etilo (350 mg, 0,96 mmol) y se disolvió en 10 ml de metanol. Se añadieron 50 mg de Pd/C 10%, se purgó con hidrógeno seco y se dejó reaccionar durante 1 h. Una vez finalizada la reacción, se filtró y se lavó la torta de filtrado con metanol. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio para obtener un sólido blanco, 288 mg, con un rendimiento del 89,6%.

5. Preparación de 2-[3-[4-(2-naftamido)benzil]-2-etil-1H-indol-1-il]acetato de etilo

En un recipiente de reacción seco, se añadió 2-[3-(4-aminobencil)-2-etil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (288 mg, 0,86 mmol) y se disolvió en 7 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol), en baño de hielo se agregó lentamente una disolución en 2ml de diclorometano de cloruro de 2-naftilo (163 mg, 0,86 mmol). Después de completar

la adición por goteo, se dejó reaccionar en el baño de hielo durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua al sistema, se extrajo con diclorometano, se secó en un evaporador rotatorio para obtener un producto crudo. Se volvió a lavar con una pequeña cantidad de acetonitrilo para obtener un producto amarillo, 340 mg, con un rendimiento del 80,2%.

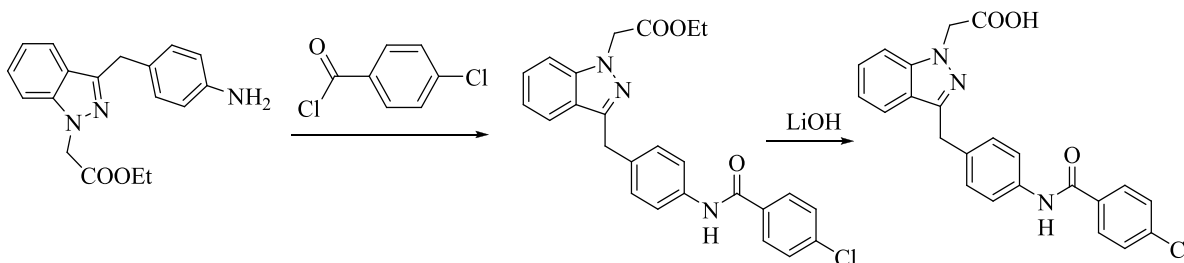
5 **6. Preparación de ácido 2-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-etil-1H-indol-1-il]acético**

En un recipiente de reacción seco, se pesaron 2-[3-[4-(2-naftamido)bencil]-2-etil-1H-indol-1-il]acetato de etilo (340 mg, 0,69 mmol), hidróxido de litio monohidratado (117 mg, 2,79 mmol), 5 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue monitoreada para completarse por TLC, se añadieron al sistema 10 ml de agua y se ajustó el pH a pH=5 con una disolución 2N de ácido clorhídrico. Precipitó un sólido, se filtró en bomba, se lavó con diclorometano para obtener el producto en forma de un sólido amarillo claro, 240 mg, con un rendimiento del 75,2%.

Espectro de masas (M+H): 463,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz): δ 10,34 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,09-7,95 (4H, m), 7,70-7,58 (4H, m), 7,35 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,03 (1H, t), 6,94 (1H, t), 4,93 (2H, s), 4,02 (2H, s), 2,77 (2H, q), 1,06 (3H, t).

15 **Ejemplo 8 Preparación de ácido 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acético (Compuesto 8)**



1. Preparación de 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acetato de etilo

Se disolvieron 220 mg (0,711 mmol) de 2-[3-(4-aminobencil)-1H-indazol-1-il]acetato de etilo en 20 ml de diclorometano y se agregó trietilamina 0,15 ml (1,08 mmol). El sistema se colocó en un baño de hielo y se agregó lentamente cloruro de p-clorobenzoílo (137 mg, 0,78 mmol). Después de completar la adición, la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y se separó por cromatografía preparativa para obtener 100 mg de un sólido blanco, rendimiento del 31,4%.

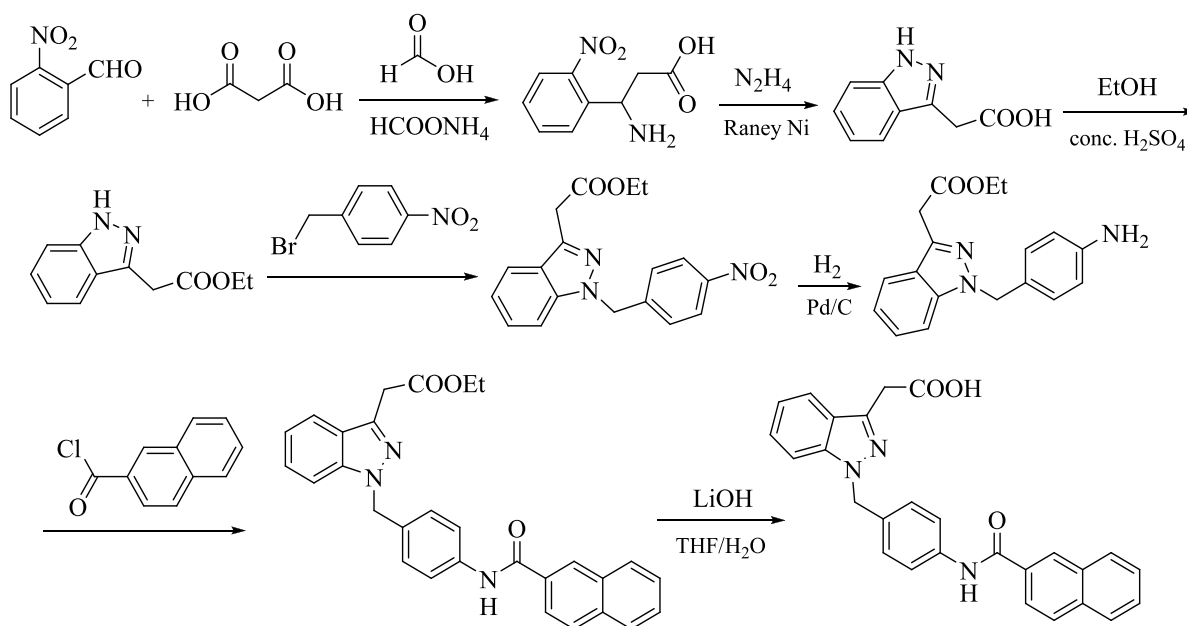
2. Preparación de ácido 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acético

Se disolvió 2-[3-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-1-il]acetato de etilo (100 mg, 0,223 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol, se agregaron 3 ml de agua. En baño de hielo, se agregaron 47 mg (1,12 mmol) de hidróxido de litio monohidratado. Se llevó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 10 minutos. La reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se añadió ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a ácido. Se añadió agua, se filtró en bomba, se secó para obtener un sólido blanco, 70 mg, con un rendimiento del 74,9%.

LC-MS (M+H): 420,1

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ: 10,27 (1H, s), 7,95 (2H, d), 7,64 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,29-7,20 (3H, m), 6,97 (1H, t), 4,70 (2H, s), 4,20 (2H, s).

Ejemplo 9 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 9)



1. Preparación de ácido 3-amino-3-(2-nitrofenil)propiónico

Se agitó o-nitrobenzaldehído (20,4 g, 0,135 mol), ácido fórmico (20,3 ml, 0,539 mol) y ácido malónico (18,3 g, 0,176 mol) a 45°C durante media hora. A continuación, se añadió a la mezcla formiato de amonio (21,3 g, 0,338 mol), se elevó la temperatura de reacción a 70°C y se agitó durante 1 hora, y luego se agitó a 95°C durante otras 4 horas. Se agregó entonces ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y se agitó aún más manteniendo esta temperatura durante otra 1 hora. Se enfrió. Se agregaron 25 ml de agua y se lavó dos veces con acetato de etilo (2x25 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 4,2 con una disolución de hidróxido de potasio al 50%. Precipitó un sólido. Se filtró con bomba y se secó al vacío para obtener un sólido amarillo, 18,33 g, con un rendimiento del 64,6%.

2. Preparación de ácido 2-(1H-indazol-3-il)acético

Se disolvió ácido 3-amino-3-(2-nitrofenil)propiónico (15 g, 71,4 mmol) en una solución mixta de solución de hidróxido de sodio al 5% (85 ml) e hidrato de hidrazina al 85% (5 ml). La reacción se calentó a 80°C y luego se añadió cuidadosamente níquel de Raney (2x25 mg). Después de reaccionar durante media hora, se enfrió, se ajustó a pH≈2 con ácido clorhídrico 6N. Precipitó un sólido, que fue filtrado con bomba, secado al vacío para obtener un sólido amarillo, 6,86 g, con un rendimiento del 54,5%.

3. Preparación de 2-(1H-indazol-3-il)acetato de etilo

Se disolvió ácido 2-(1H-indazol-3-il)acético (3,9 g, 22,1 mmol) en etanol anhidro (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol, luego se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró para obtener el producto, 3,96 g, con un rendimiento del 87,8%.

4. Preparación de 2-[1-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-(1H-indazol-3-il)acetato de etilo (408 mg, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), se agregó hidruro de sodio al 60% (96 mg, 2,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se agregó p-nitrobromuro de bencilo (475 mg, 2,2 mmol) y se dejó reaccionar durante 1 hora. Entonces la solución de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró, se cromatografió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido amarillo, 354 mg, con un rendimiento del 52,1%.

5. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-[1-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (340 mg, 1,04 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió un Pd/C 10% (20 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar los sólidos, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente. El sólido resultante se utilizó directamente para el siguiente paso.

6. Preparación de 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió el 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo crudo (aproximadamente 1,04 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (1,4 ml) en diclorometano (15 ml). En baño de hielo, se añadió gota a gota una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 2-naftilo (210 mg, 1,1 mmol) lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir la reacción. Se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 226 mg, con un rendimiento total en dos pasos de reacción del 46,9%.

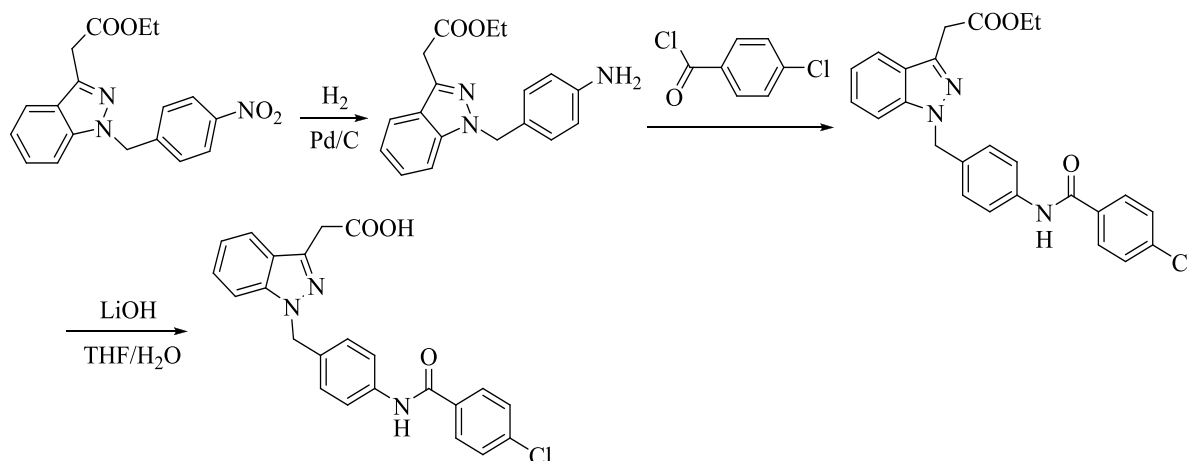
7. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (226 mg, 0,488 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y, en baño de hielo, se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (62 mg, 1,48 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido. Se filtró y secó para obtener un sólido blanco, 123 mg, con un rendimiento del 58%.

LC-MS (M+H): 436,2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10,42 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,82 (s, 2H).

Ejemplo 10 Preparación de ácido 2-[1-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 10)



20

1. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-[1-(4-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (225 mg, 0,663 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió Pd/C 10% (18 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar el sólido, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

25

2. Preparación de 2-[1-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió el 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (aproximadamente 0,663 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (1,0 ml) en diclorometano (15 ml). En baño de hielo, se añadió una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 4-clorobenzoylo (117 mg, 0,669 mmol) gota a gota, lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir la reacción. Se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 159 mg, con un rendimiento total en dos fases de reacción del 53,5%.

30

3. Preparación de ácido 2-[1-[4-(4-clorobenzamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético

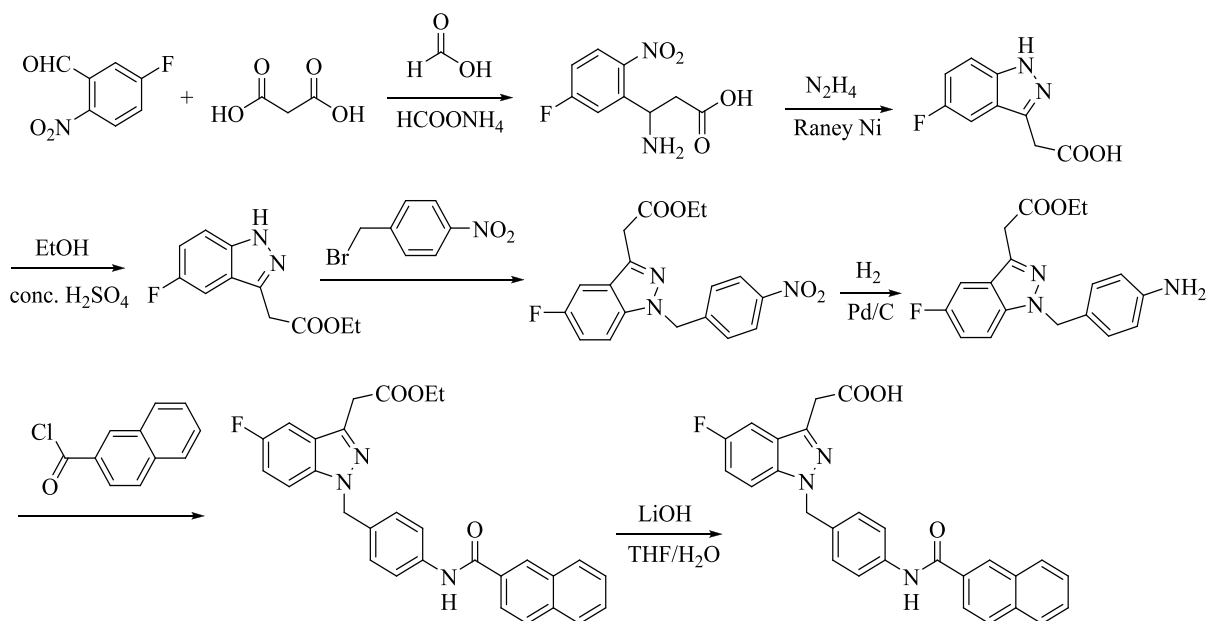
35

Se disolvió 2-[1-[4-(4-clorobenzamido)encil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (159 mg, 0,355 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). En baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (42 mg, 1,0 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido. Se filtró y secó para obtener un sólido blanco, 144 mg, con un rendimiento del 96,6%.

LC-MS (M+H): 420,10

¹H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ: 12,62 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,78-7,63 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,91(s, 2H).

Ejemplo 11 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)encil]-5-fluor-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 11)



10

1. Preparación de ácido 3-amino-3-(5-fluor-2-nitrofenil)propiónico

Se agitó 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (16,91 g, 0,10 mol), ácido fórmico (15,2 ml, 0,40 mol) y ácido malónico (13,52 g, 0,13 mol) a 45°C durante media hora. A continuación, se le añadió formiato de amonio (15,76 g, 0,25 mol). La temperatura de reacción se elevó a 70°C y se agitó durante 1 hora. A continuación se agitó a 95°C durante otras 4 horas y se añadió ácido clorhídrico concentrado (38 ml) y se agitó manteniendo esta temperatura durante otra 1 hora. Se enrió. Se agregó agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2×25 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH≈4,2 con una disolución de hidróxido de potasio al 50%. Precipitó un sólido, que se filtró con bomba, se secó vacío para obtener un sólido amarillo, 15,32 g, con un rendimiento del 67,1%.

15

2. Preparación de ácido 2-(5-fluor-1H-indazol-3-il)acético

Se disolvió ácido 3-amino-3-(5-fluor-2-nitrofenil)propiónico (15,32 g, 67,1 mmol) en una solución mixta de disolución de hidróxido de sodio al 5% (80 ml) e hidrato de hidrazina al 85% (5 ml). La reacción se calentó a 80°C y se añadió cuidadosamente níquel de Raney (2×25 mg). Después de reaccionar durante media hora, se enfrió y se ajustó a pH≈2 con ácido clorhídrico 6N. Precipitó un sólido precipitado, que se filtró con bomba, se secó al vacío para obtener un sólido amarillo, 1,12 g, con un rendimiento del 8,6%.

25

3. Preparación de 2-(5-fluor-1H-indazol-3-il)acetato de etilo

Se disolvió ácido 2-(5-fluor-1H-indazol-3-il)acético (1,12 g, 5,77 mmol) en etanol anhidro (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de concentrarse bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto, 0,48 g, con un rendimiento del 37,4%.

30

4. Preparación de 2-[5-fluor-1-(4-nitroencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-(5-fluor-1H-indazol-3-il)acetato de etilo (0,48 g, 2,16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se añadió carbonato de cesio (2,11 g, 6,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se agregó p-nitrobromuro de bencilo (466 mg, 2,16 mmol). Después de reaccionar durante 16 horas, el sólido fue filtrado. El filtrado fue concentrado, cromatografiado en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido amarillo, 295 mg, con un rendimiento del 38,2%.

5. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-5-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-[5-fluor-1-(4-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (137 mg, 0,383 mmol) en metanol (20 ml). Se agregó Pd/C 10% (10 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar el sólido, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

6. Preparación de 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-5-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvieron el producto crudo (alrededor de 0,383 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (1,4 ml) en diclorometano (15 ml). En baño de hielo, se agregó lentamente una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 2-naftoilo (72 mg, 0,38 mmol). Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, se cromatografió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 100 mg, con un rendimiento total de en dos pasos de reacción del 54,3%.

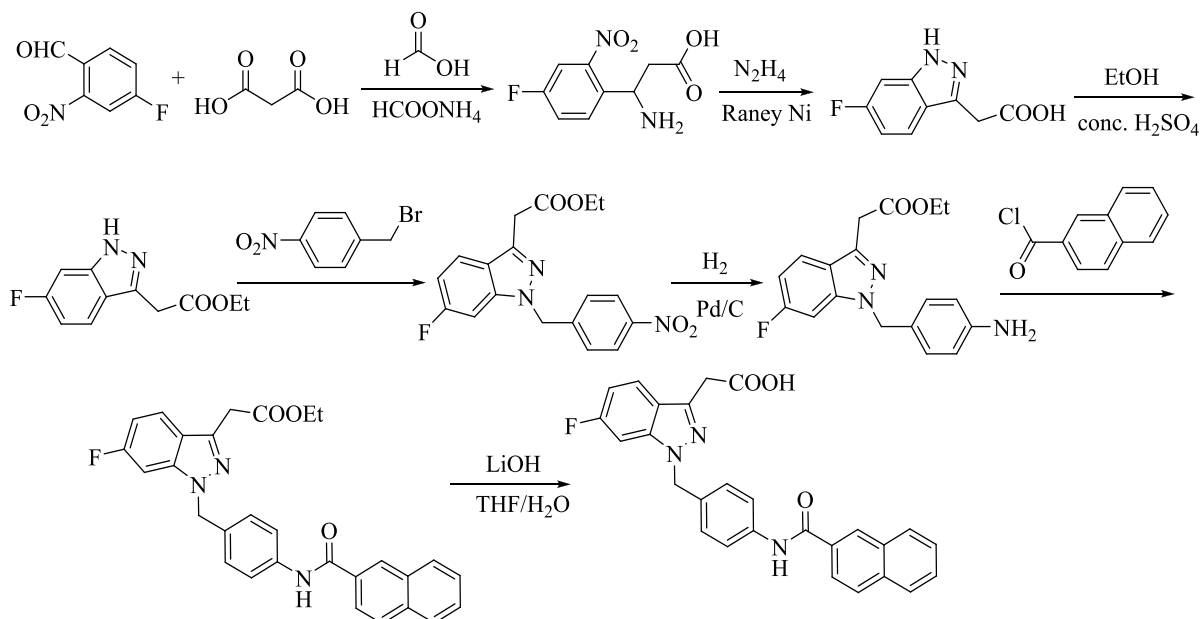
7. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-5-fluor-1H-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-5-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (100 mg, 0,208 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y, en baño de hielo, se añadieron 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio monohidrato (44 mg, 1,05 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 90 mg, con un rendimiento del 95,7%.

LC-MS (M+H): 453,7

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10-7,93 (m, 4H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,32-7,21 (m, 3H), 5,57 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

Ejemplo 12 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 12)



30

1. Preparación de ácido 3-amino-3-(4-fluor-2-nitrofenil)propiónico

5 Se agitó 4-fluor-2-nitrobenzaldehído (16,91 g, 0,10 mol), ácido fórmico (15,2 ml, 0,40 mol) y ácido malónico (13,52 g, 0,13 mol) a 45°C durante media hora y, a continuación, se le añadió formiato de amonio (15,76 g, 0,25 mol). La temperatura de reacción se elevó a 70°C y se agitó durante 1 hora, y luego se agitó a 95°C durante otras 4 horas. Se agregó entonces ácido clorhídrico concentrado (38 ml) y se agitó manteniendo esta temperatura durante 1 hora más. Se enfrió, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La fase orgánica se descartó, la fase acuosa se ajustó a pH≈4,2 con una disolución de hidróxido de potasio al 50%. Precipitó un sólido, que se filtró con bomba, se secó al vacío para obtener un sólido amarillo, 16,71 g, con un rendimiento del 73,2%.

2. Preparación de ácido 2-(6-fluor-1H-indazol-3-il)acético

10 Se disolvió ácido 3-amino-3-(4-fluor-2-nitrofenil)propiónico (16,71 g, 73,2 mmol) en una solución mixta de disolución de hidróxido de sodio al 5% (80 ml) e hidrato de hidrazina al 85% (5 ml). La reacción se calentó a 80°C y luego se añadió cuidadosamente níquel de Raney (2x25 mg) y se dejó reaccionar durante media hora. Entonces se enfrió y se ajustó a pH≈2 con ácido clorhídrico 6N. Precipitó un sólido, que se filtró con bomba, se secó al vacío para obtener un sólido amarillo, 4,63 g, con un rendimiento del 32,5%.

3. Preparación de 2-(6-fluor-1H-indazol-3-il)acetato de etilo

15 Se disolvió ácido 2-(6-fluor-1H-indazol-3-il)acético (4,63 g, 23,8 mmol) en etanol anhidro (60 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de concentrarse bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto, 2,08 g, con un rendimiento del 39,3%.

4. Preparación de 2-[6-fluor-1-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

20 Se disolvió 2-(6-fluor-1H-indazol-3-il)acetato de etilo (2,08 g, 9,36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se añadió carbonato de cesio (9,15 g, 28,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se agregó p-nitrobromuro de bencilo (2,02 g, 9,35 mmol) y se dejó reaccionar durante 16 horas. Se filtró el sólido. El filtrado fue concentrado, cromatografiado en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido amarillo, 1,38 g, con un rendimiento del 41,2%.

25 5. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

30 Se disolvió 2-[6-fluor-1-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (357 mg, 1,0 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió Pd/C 10% (15 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar el sólido, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

6. Preparación de 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

35 Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (aproximadamente 1,0 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (0,5 ml) en diclorometano (15 ml). En baño de hielo, se añadió una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 2-naftoilo (191 mg, 1,0 mmol) gota a gota, lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se cromatografió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 205 mg, con un rendimiento total en dos pasos de reacción del 42,6%.

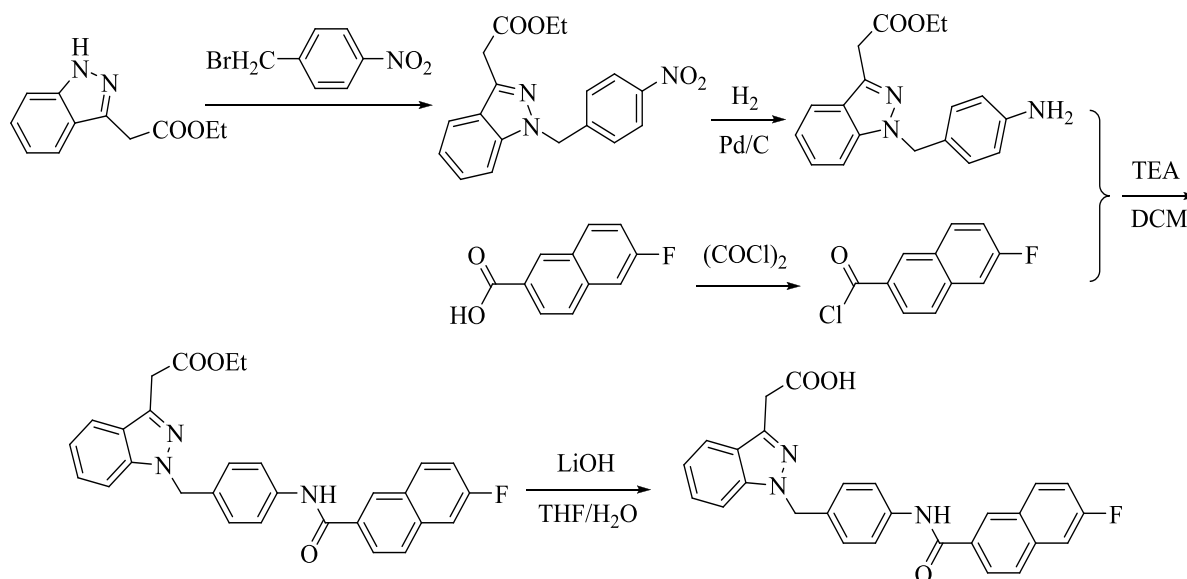
7. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acético

40 Se disolvió 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (205 mg, 0,426 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y, en baño de hielo, se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (54 mg, 1,29 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema, se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido precipitado, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 165 mg, con un rendimiento del 85,4%.

45 LC-MS (M+H): 454,2

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-7,95 (m, 4H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,67-7,54 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 13 Preparación de ácido 2-[1-[4-(6-fluor-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 13)



1. Preparación de 2-[1-(4-nitrobencil)-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo

Se disolvió 2-(1H-indazol-3-yl)acetato de etilo (9,78 g, 47,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). Se añadió carbonato de cesio (46,81 g, 143,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se agregó p-nitrobromuro de bencilo (10,36 g, 47,96 mmol), se dejó reaccionar durante 16 horas y luego se filtró el sólido. El filtrado fue concentrado, cromatografiado en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido amarillo, 12,68 g, con un rendimiento del 78,1%.

2. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo

Se disolvió 2-[1-(4-nitrobencil)-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo (340 mg, 1,0 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió un Pd/C 10% (20 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar el sólido, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

3. Preparación de 2-[1-[4-(6-fluor-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo

Se disolvió ácido 6-fluor-2-naftoico (228 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,1 ml) y, en baño de hielo, se agregó cloruro oxálico (228 mg, 1,8 mmol) lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dispuso para reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanco, a saber, cloruro de 6-fluor-2-naftilo.

El 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo crudo (aproximadamente 1,0 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (1,4 ml) se disolvieron en diclorometano (15 ml). En baño de hielo, se añadió gota a gota una solución en diclorometano (10 ml) del cloruro de 6-fluor-2-naftilo preparado (alrededor de 1,2 mmol) lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 262 mg, con un rendimiento total en dos pasos de reacción del 54,4%.

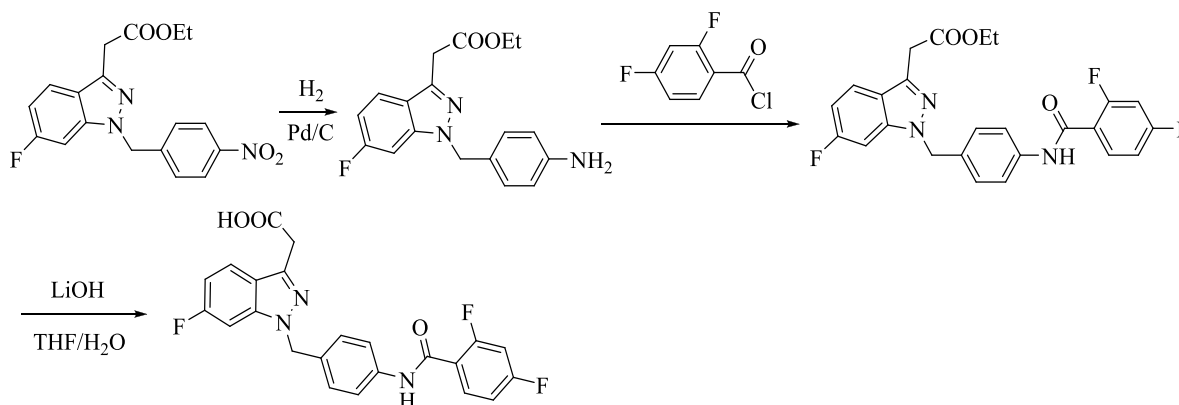
4. Preparación de ácido 2-[1-[4-(6-fluor-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-yl]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(6-fluor-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-yl]acetato de etilo (262 mg, 0,544 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (114 mg, 2,71 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido precipitado, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 228 mg, con un rendimiento del 92,5%.

LC-MS (M+H): 453,8

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : 10,43 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,91 (s, 2H)

Ejemplo 14 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,4-difluorobenzamido)encil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 14)



5

1. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió 2-[6-fluor-1-(4-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (357 mg, 1,0 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió Pd/C 10% (15 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante media hora. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) indicó que el material de partida había desaparecido. Se filtró para eliminar el sólido, se segó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

10

2. Preparación de 2-[1-[4-(2,4-difluorobenzamido)encil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

El 2-[1-(4-aminobencil)-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo crudo (aproximadamente 1,0 mmol) obtenido en el último paso y trietilamina (0,5 ml) se disolvieron en diclorometano (15 ml) y se añadió una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 2,4-difluorobenzilo (177 mg, 1,0 mmol) en baño de hielo lentamente. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 213 mg, con un rendimiento total en dos pasos de reacción del 45,6%.

15

20

3. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,4-difluorobenzamido)encil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(2,4-difluorobenzamido)encil]-6-fluor-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (213 mg, 0,456 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (58 mg, 1,38 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a $\text{pH} \approx 3-4$ con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido precipitado, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 180 mg, con un rendimiento del 89,9%.

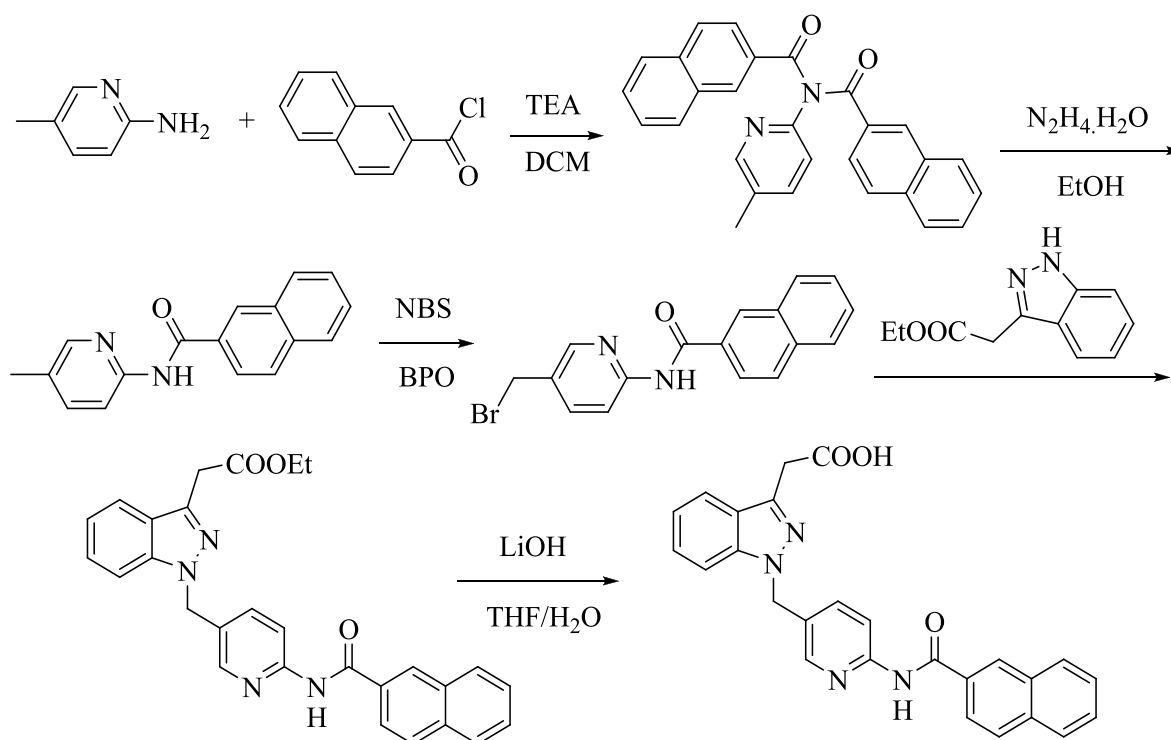
25

LC-MS (M+H): 440,2

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : 10,44 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,19 (1H, td), 6,99 (td, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

30

Ejemplo 15 Preparación de ácido 2-[1-[[6-(2-naftamido)piridin-3-il]metil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 15) (no reivindicado)



1. Preparación de *N*-(2-naftilformil)-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-2-naftamida

5 Se disolvieron 5-metilpiridin-2-amina (1,08 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2,02 g, 20,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agregó gota a gota lentamente una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 2-naftilo (1,90 g, 10,0 mmol) en baño de hielo. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, concentró bajo presión reducida para obtener un sólido blanco, 2,91 g, con un rendimiento del 69,9%.

2. Preparación de *N*-(5-metilpiridin-2-il)-2-naftamida

10 Se disolvió *N*-(2-naftilformil)-*N*-(5-metilpiridin-2-il)-2-naftamida (2,91 g, 6,99 mmol) en etanol (50 ml) e hidrato de hidrazina al 85% (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se concentró bajo presión reducida, se cromatografió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener un sólido blanco, 1,8 g, con un rendimiento del 98,1%.

3. Preparación de *N*-[5-(bromometil)piridin-2-il]-2-naftamida

15 Se disolvieron *N*-(5-metilpiridin-2-il)-2-naftamida (1,31 g, 5,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,89 g, 5,0 mmol) y peróxido de benzoilo (0,12 g, 0,5 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) y se dejó reaccionar bajo protección de nitrógeno durante 16 horas. Se filtró en caliente y la torta de filtrado se lavó con tetracloruro de carbono. El filtrado fue concentrado, cromatografiado en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener un sólido blanco, 0,66 g, con un rendimiento del 38,6%.

20 4. Preparación de 2-[1-[[6-(2-naftamido)piridin-3-il]metil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

25 Se disolvió 2-(1H-indazol-3-il)acetato de etilo (320 mg, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,53 g, 4,70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se agregó *N*-[5-(bromometil)piridin-2-il]-2-naftamida (532 mg, 1,56 mmol). Después de reaccionar durante 16 horas, el sólido fue filtrado. El filtrado fue concentrado, cromatografiado en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1), para obtener un sólido de color amarillo claro, 154 mg, con un rendimiento del 21,2%.

5. Preparación de ácido 2-[1-[[6-(2-naftamido)piridin-3-il]metil]-1H-indazol-3-il]acético

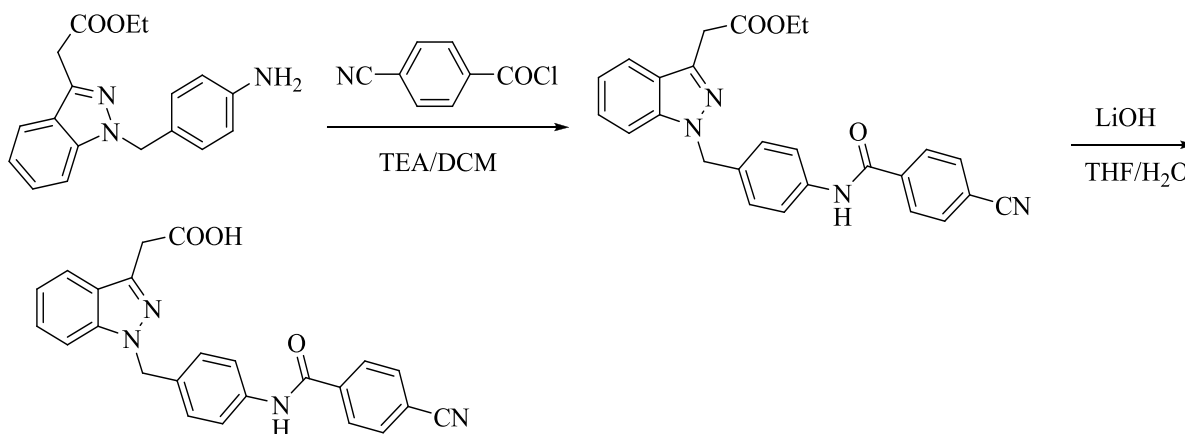
Se disolvió 2-[1-[[6-(2-naftamido)piridin-3-il]metil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (154 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (70 mg, 1,67 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue

monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 69 mg, con un rendimiento del 47,7%.

LC-MS (M+H): 437,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ: 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10-7,95 (m, 4H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

Ejemplo 16 Preparación de ácido 2-[1-[4-(4-cianobenzamido)encil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 16)



1. Preparación de 2-[1-[4-(4-cianobenzamido)encil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (176 mg, 0,569 mmol) y trietilamina (173 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió gota a gota lentamente una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de 4 cianobenzoylo (95 mg, 0,574 mmol) en baño de hielo. Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 121 mg, con un rendimiento del 48,5%.

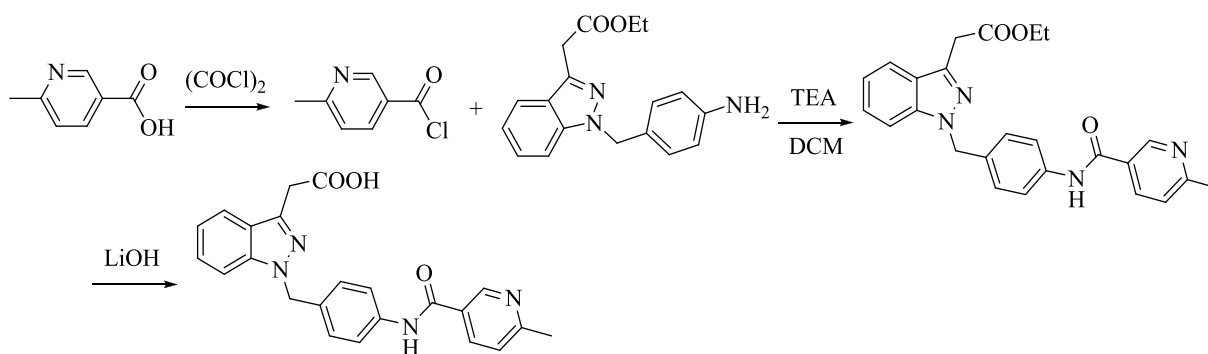
2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(4-cianobenzamido)encil]-1H-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(4-cianobenzamido)encil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (121 mg, 0,276 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (58 mg, 1,38 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado, y el sólido resultante fue recrystalizado a partir de acetato de etilo para obtener un sólido blanco, 69 mg, con un rendimiento del 60,9%.

LC-MS (M+H): 411,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ: 10,47 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 17 Preparación de ácido 2-[1-[4-(6-metilnicotinamido)encil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 17) (no reivindicado)



1. Preparación de 2-[1-[4-(6-metilnicotinamido)benzyl]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

5 Se disolvió ácido 6-metilnicotínico (138 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,10 ml) y, en baño de hielo, se añadió cloruro oxálico (192 mg, 1,51 mmol) lentamente. Al terminar la adición por goteo, se agitó para reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida para obtener cloruro de 6-metilnicotinoilo como un sólido blanco.

10 Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (258 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 2,87 mmol) en diclorometano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregó lentamente gota a gota una solución en diclorometano (10 ml) del cloruro de 6-metilnicotinoilo preparado (alrededor de 1,00 mmol). Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 258 mg, con un rendimiento del 72,3%.

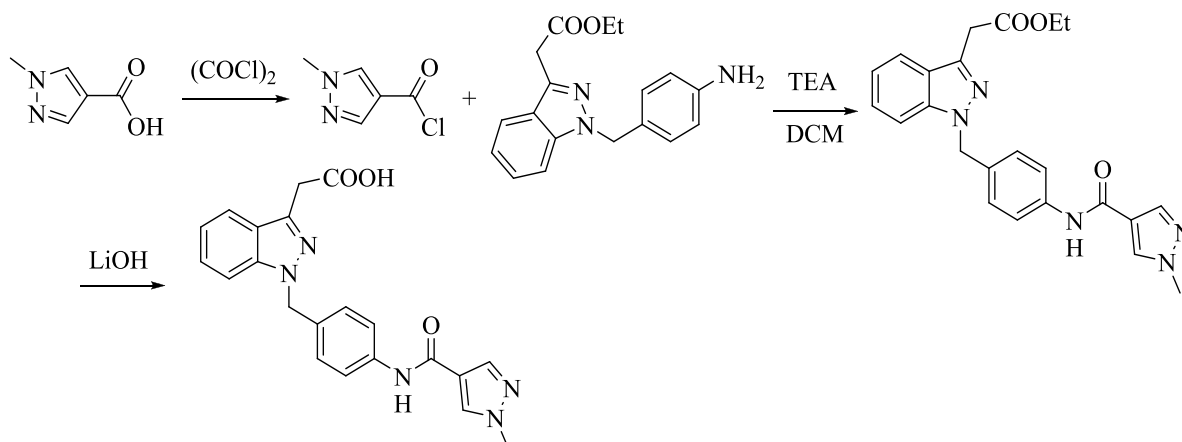
2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(6-metilnicotinamido)benzyl]-1H-indazol-3-il]acético

15 Se disolvió 2-[1-[4-(6-metilnicotinamido)benzyl]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (258 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (76 mg, 1,81 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido precipitado, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 230 mg, con un rendimiento del 95,4%.

20 LC-MS (M+H): 401,2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10,46 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,73-7,66 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 18 Preparación de ácido 2-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzyl]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 18) (no reivindicado)



25

1. Preparación de 2-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)benzyl]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (151 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,10 ml) y, en baño de hielo, se agregó cloruro oxálico (229 mg, 1,80 mmol) lentamente gota a gota. Al terminar la adición por goteo, se agitó para reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida para obtener cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-formilo como un sólido blanco.

- 5 Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (309 mg, 1,00 mmol) y trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmol) en diclorometano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregó lentamente y gota a gota una solución en diclorometano (10 ml) del cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-formilo preparado (aproximadamente 1,20 mmol). Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 279 mg, con un rendimiento del 67%.

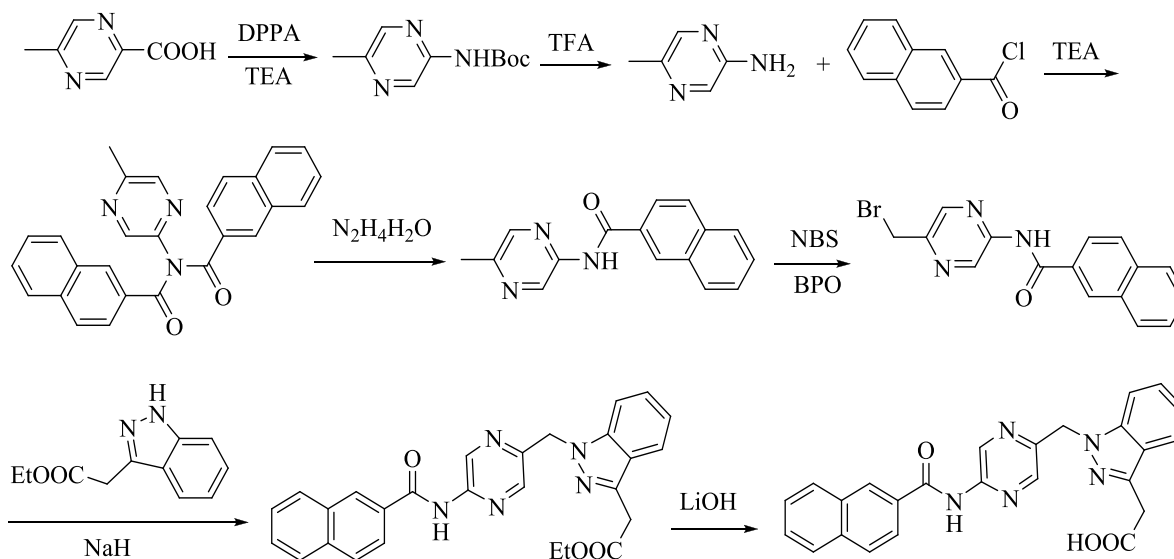
2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético

- 15 Se disolvió 2-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (279 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en un baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (84 mg, 2,0 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por el TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 246 mg, con un rendimiento del 94,5%.

LC-MS (M+H): 390,2

- 20 ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ: 12,96-12,05 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 19 Preparación de ácido 2-(1-(5-(2-(2-naftamido)pirazin-2-il)metil)-1H-indazol-3-il)acético (Compuesto 19) (no reivindicado)



1. Preparación de 5-metilpirazin-2-il-carbamato de terc-butilo

- 25 Se mezcló ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (13,81 g, 0,1 mol), terc-butanol (95 ml, 1 mol), trietilamina (27,9 ml, 0,2 mol) y difenilfosforilazida (30,27 g, 0,11 mol) en 300 ml de tolueno, se calentó a reflujo y se dejó reaccionar durante 8 horas, y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo - éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1) para obtener un sólido de color amarillo claro, 15,2 g, con un rendimiento del 72,7%.

2. Preparación de 5-metilpirazin-2-amina

- 30 El 5-metilpirazin-2-il-carbamato de terc-butilo (6,27 g, 30,0 mmol) se pesó y disolvió en 30 ml de diclorometano y, en un baño de agua con hielo, se agregaron lentamente 20 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 1 hora, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se utilizó para el siguiente paso directamente.

3. Preparación de *N*-(2-naftilformil)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-2-naftamida

Al sistema de reacción del último paso se le agregaron 100 ml de diclorometano. Se agregó trietilamina (12,5 ml, 0,09 mol) y, en un baño de agua helada, se agregaron lentamente 30 ml de una solución en diclorometano de cloruro de 2-naftilo (5,72 g, 30,0 mmol). Se dejó reaccionar en un baño de agua helada durante 2 horas, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se utilizó para el siguiente paso directamente.

5 4. Preparación de *N*-(5-metilpirazin-2-il)-2-naftamida

A la reacción del último paso se añadieron 100 ml de etanol anhidro y 15 ml de hidrato de hidracina al 85% gota a gota y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo - éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener un sólido blanquecino, 4,1 g, con un rendimiento total en los de tres pasos del 51,9%.

10 5. Preparación de *N*-[5-(bromometil)pirazin-2-il]-2-naftamida

Se pesó *N*-(5-metilpirazin-2-il)-2-naftamida (2,63 g, 10,0 mmol) y se disolvió en 30 ml de tetracloruro de carbono. Se añadió NBS (1,96 g, 11,0 mmol), BPO (242 mg, 1,0 mmol) y se calentó a reflujo, se dejó reaccionar en oscuridad durante 12 horas. Se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se utilizó para el siguiente paso directamente.

15 6. Preparación de 2-[1-[[5-(2-naftamido)pirazin-2-il]metil]-1*H*-indazol-3-il]acetato de etilo

El compuesto (1*H*-indazol-3-il)acetato de etilo (1,84 g, 9,0 mmol) se disolvió en 10 ml de DMA y, en un baño de agua helada, se agregó hidruro de sodio (60%, 0,44 g, 11 mmol) en porciones y se agitó, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó todo el producto obtenido en la última etapa y se dejó reaccionar en oscuridad a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua para extinguir y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La fase orgánica se lavó 2 veces con una disolución salina saturada, se secó, se concentró, se pasó a una columna de gel de sílice (éter de petróleo - éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener un sólido amarillo, 0,5 g, con un rendimiento del 11,9%.

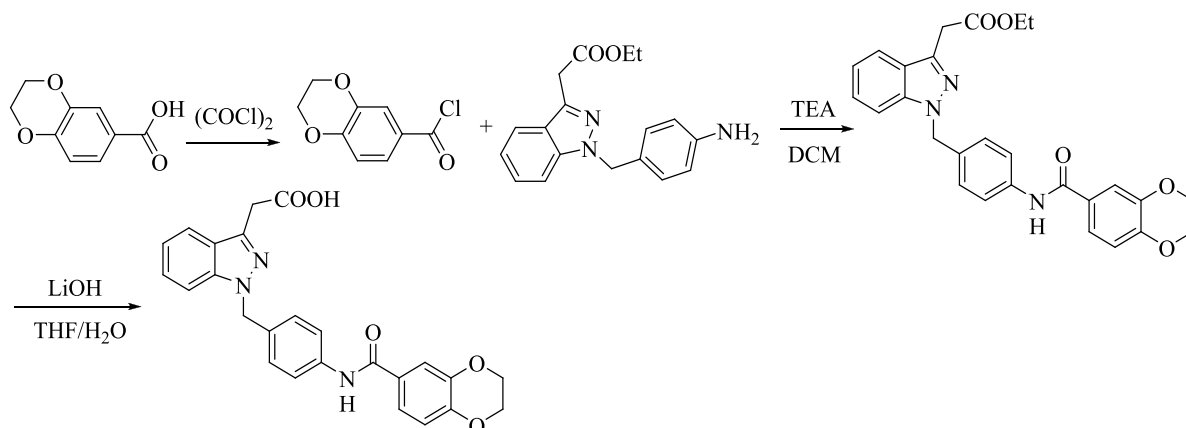
7. Preparación de ácido 2-[1-[[5-(2-naftamido)pirazin-2-il]metil]-1*H*-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[[5-(2-naftamido)pirazin-2-il]metil]-1*H*-indazol-3-il]acetato de etilo (0,466 g, 1,0 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (0,18 g, 4,3 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h, se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente, se purificó en fase líquida preparatoria (metanol:agua = 50%) para obtener un sólido blanco, 130 mg, con un rendimiento del 29,7%.

Espectro de masas (M+H): 438,2

30 ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ 12,90 (1H, s), 11,35 (1H, s), 9,43 (1H, d), 8,74 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,12-8,02 (3H, m), 8,05-7,99 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,69-7,60 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,09 (1H, t), 5,27 (2H, s), 4,14 (2H, s).

Ejemplo 20 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxamido)encil]-1*H*-indazol-3-il]acético (Compuesto 20) (no reivindicado)



35 1. Preparación de 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxamido)encil]-1*H*-indazol-3-il]acetato de etilo

Se disolvió ácido 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxílico (154 mg, 0,85 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,10 ml) en diclorometano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregó cloruro oxálico (162 mg, 1,28 mmol) lentamente por goteo. Una vez completada la adición por goteo, se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-formilo como un sólido blanco.

- 5 Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (175 mg, 0,566 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) en diclorometano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregó lentamente una solución en diclorometano (10 ml) del cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-formilo obtenido (aproximadamente 0,85 mmol). Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 260 mg, con un rendimiento del 97,3%.

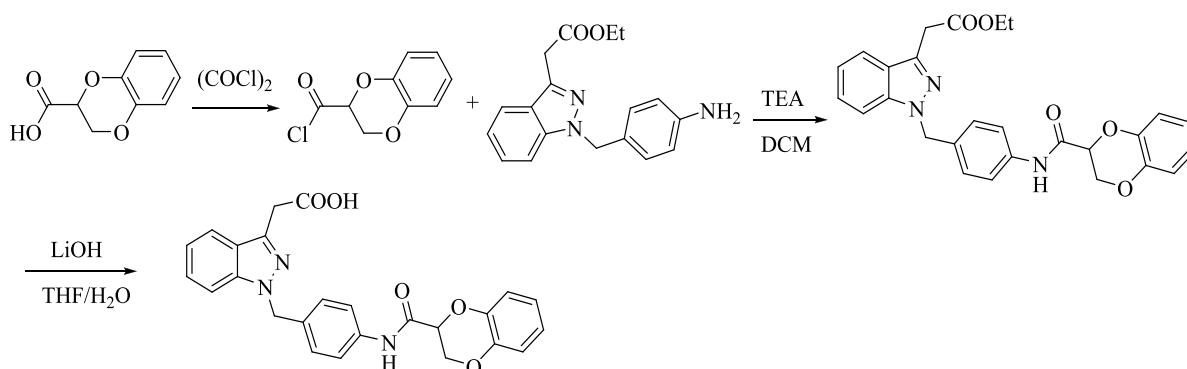
2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxamido)-bencil]-1H-indazol-3-il]acético

- 15 Se disolvió 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (260 mg, 0,551 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en baño de hielo, se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidrato (70 mg, 1,67 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 241 mg, con un rendimiento del 98,5%.

LC-MS (M+H): 444,2

- 20 ¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ: 10,05 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,30-4,24 (m, 4H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 21 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 21) (no reivindicado)



1. Preparación de 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo

- 25 Se disolvió ácido 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-carboxílico (145 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,10 ml) y, en baño de hielo, se agregó cloruro oxálico (153 mg, 1,21 mmol) lentamente por goteo. Una vez completada la adición por goteo, se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida, para obtener cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-formilo como un sólido blanco.

- 30 Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (165 mg, 0,533 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) en diclorometano (15 ml) y, en baño de hielo, se agregó lentamente una solución en diclorometano (10 ml) del cloruro de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-formilo obtenido (aproximadamente 0,80 mmol). Una vez completada la adición por goteo, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio para extinguir y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido blanco, 160 mg, con un rendimiento del 63,6%.

2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-carboxamido)-bencil]-1H-indazol-3-il]acético

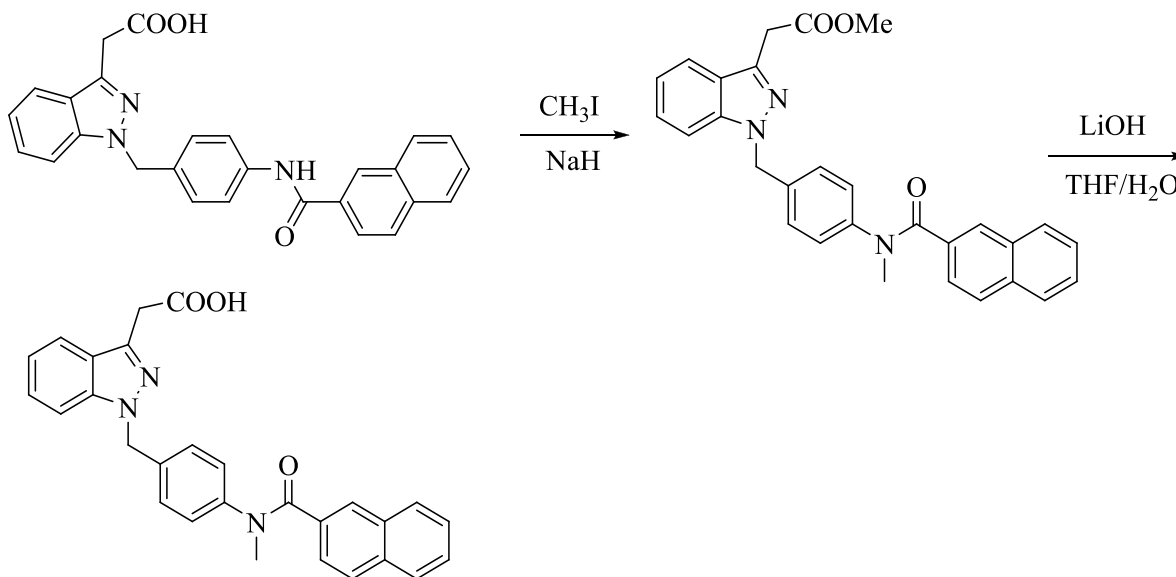
Se disolvió 2-[1-[4-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-carboxamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de etilo (160 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (43 mg, 1,02 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue

monitoreada para completarse por TLC. Se agregó agua al sistema y se ajustó a pH≈3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado y secado para obtener un sólido blanco, 145 mg, con un rendimiento del 96,5%.

LC-MS (M+H): 444,2

¹H-NMR (*d6*-DMSO, 400 MHz) δ: 12,67-12,25 (1H, br s), 10,11 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,90-6,79 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,90 (s, 2H).

Ejemplo 22 Preparación de ácido 2-[1-[4-(*N*-metil-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (Compuesto 22)



1. Preparación de 2-[1-[4-(*N*-metil-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de metilo

10 Se disolvió ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético (435 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se le agregó hidruro de sodio al 60% (200 mg, 5,0 mmol). Después de mezclar en baño de hielo durante media hora, se agregó yodometano (284 mg, 2,0 mmol) y se dejó reaccionar en el baño de hielo durante 3 horas. La solución de reacción se vertió lentamente en agua helada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró y el sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

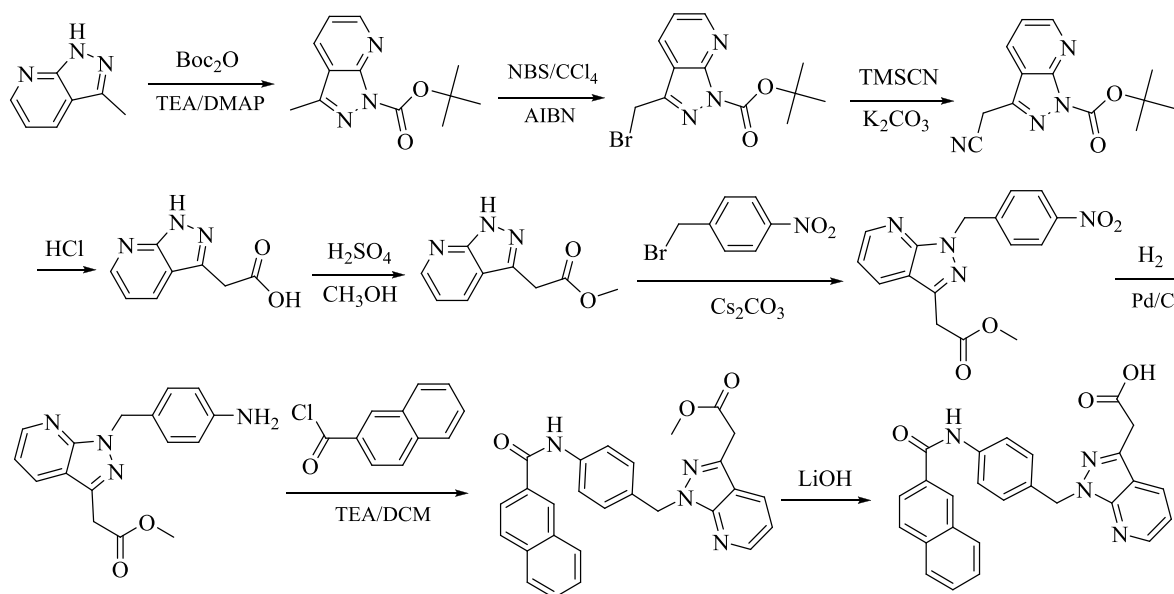
15 2. Preparación de ácido 2-[1-[4-(*N*-metil-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acético

Se disolvió 2-[1-[4-(*N*-metil-2-naftamido)bencil]-1H-indazol-3-il]acetato de metilo (aproximadamente 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y, en baño de hielo, se agregaron 20 ml de una disolución acuosa de hidróxido de litio monohidratado (210 mg, 5,0 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y la reacción fue monitoreada para completarse por TLC. Se añadió agua al sistema y se ajustó a pH = 3-4 con ácido clorhídrico diluido. Precipitó un sólido, que fue filtrado, secado y purificado por fase líquida preparatoria para obtener un sólido blanco, 147 mg, con un rendimiento total en dos pasos del 32,7%.

LC-MS (M+H): 450,2

¹H-NMR (*CDCl*₃, 400 MHz) δ: 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

25 Ejemplo 23 Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acético (Compuesto 23)



1. Preparación de 3-metil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron en diclorometano (200 ml) 3-metil-1H-pirazo[3,4-b]piridina (4,0 g, 30,0 mmol), trietilamina (6,0 g, 59,3 mmol) y DMAP (366 mg, 3,0 mmol) y, en baño de hielo, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,55 g, 30 mmol) gota a gota a la solución anterior. Después de completar la adición por goteo, se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se lavó dos veces con una disolución acuosa 2M de dihidrogenofosfato sódico (100 ml) y una vez con una disolución salina saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se secó en un evaporador rotatorio, para obtener un aceite amarillo, 6,8 g, con un rendimiento del 97%.

10 2. Preparación de 3-(bromometil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 3-metil-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6,6 g, 28,3 mmol) a trifluorometilbenceno (300 ml) y se calentó a 75°C. Luego se agregó NBS (5,04 g, 28,3 mmol) y después de 15 minutos se agregó AIBN (465 mg, 2,8 mmol), se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 1 hora. Se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 12 horas. Se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio y se cromatografió en columna (PE:EA=25:1) para obtener un sólido blanco, 730 mg, con un rendimiento del 8,3%.

15 3. Preparación de 3-(cianometil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 3-(bromometil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,24 mmol), carbonato de potasio (370 mg, 2,68 mmol) y TMSCN (265 mg, 2,67 mmol) a 10 ml de acetonitrilo, se calentó a 60°C y se dejó reaccionar durante 9 horas. Después de completar la reacción, se enfrió. Se agregaron 100 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1M y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con una disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se secó en un evaporador rotatorio y se cromatografió en columna (PE:EA=20:1) para obtener un sólido blanco, 460 mg, con un rendimiento del 79,5%.

20 4. Preparación de ácido 2-(1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-yl)acético

Se añadió 3-(cianometil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 1,78 mmol) a 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calentó a 100°C y se dejó reaccionar durante media hora. La reacción fue monitoreada para completarse por LC-MS. La solución se secó en un evaporador rotatorio para obtener un crudo en forma de un sólido blanco, 317 mg.

25 5. Preparación de 2-(1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-yl)acetato de metilo

Se disolvió ácido 2-(1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-yl)acético (317 mg, un crudo) en 15 ml de metanol y se agregaron 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado gota a gota. Se calentó a 70°C y se dejó reaccionar durante 12 horas. La reacción fue monitoreada para completarse por LC-MS. Se agregaron 50 ml de agua y se ajustó el pH para que fuera básico débil con carbonato de potasio. El metanol se secó en un evaporador rotatorio. Se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se secó en un evaporador rotatorio para obtener un sólido de color amarillo claro, 250 mg, con un rendimiento de dos pasos del 73,6%.

6. Preparación de 2-[1-(4-nitrobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo

Se agregó 2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo (250 mg, 1,31 mmol), carbonato de cesio (850 mg, 2,61 mmol) a 30 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó bromuro de 4-nitrobenzilo (283 mg, 1,31 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio y se cromatógrafió en columna (PE:EA=10:1) para obtener un sólido de color amarillo claro, 75 mg, con un rendimiento del 17,6%.

7. Preparación de 2-[1-(4-aminobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo

Se disolvió 2-[1-(4-nitrobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo (75 mg, 0,23 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadió Pd/C 10% (5 mg) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró y el filtrado se secó en un evaporador rotatorio directamente para obtener un sólido blanco, 58 mg, con un rendimiento del 87%.

8. Preparación de 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo

Se disolvieron 2-[1-(4-aminobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo (58 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (41 mg, 0,41 mmol) en 15 ml de diclorometano. En un baño de hielo, se añadió cloruro de 2-naftilo (38 mg, 0,20 mmol). Una vez terminada la adición, se agitó para que reaccionara a temperatura ambiente durante 1 hora. Se secó en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente y se cromatógrafió en columna (PE:EA=15:1) para obtener un aceite blanco, 60 mg, con un rendimiento del 65%.

9. Preparación de ácido 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acético

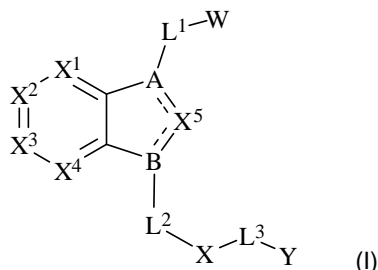
Se agregó 2-[1-[4-(2-naftamido)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]acetato de metilo (60 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (10 mg, 0,24 mmol) a una solución mezclada de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (20 ml) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. El tetrahidrofurano se evaporó en un evaporador rotatorio. El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 1 mol/l. Se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se secó en un evaporador rotatorio para obtener un sólido de color marrón claro, 28 mg, con un rendimiento del 49,3%.

25 Espectro de masas (M-H): 435,2

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10,43 (1H, s), 8,56 (1H, dd), 8,51 (1H, s), 8,22 (1H, dd), 8,10-7,98 (4H, m), 7,70 (2H, d), 7,66-7,55 (2H, m), 7,30-7,21 (3H, m), 5,60 (2H, s), 3,95 (2H, s).

Reivindicaciones

1. Compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde

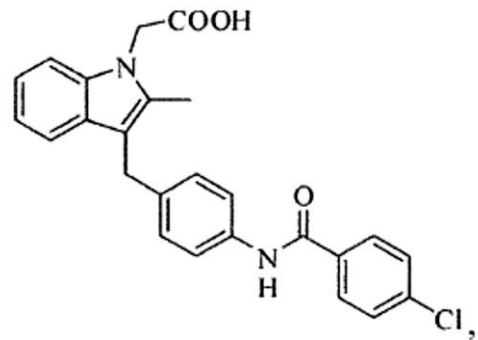
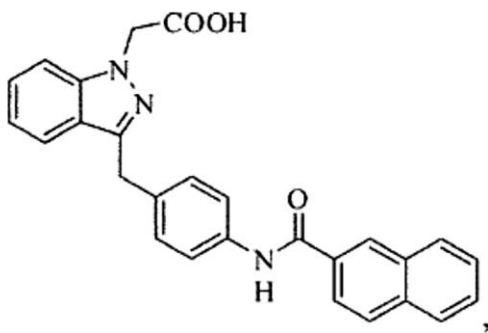
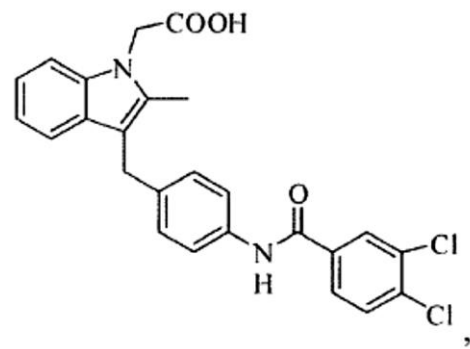
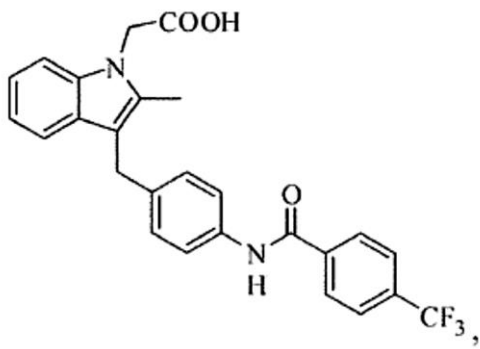
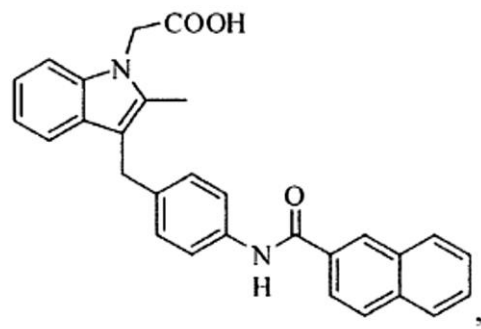
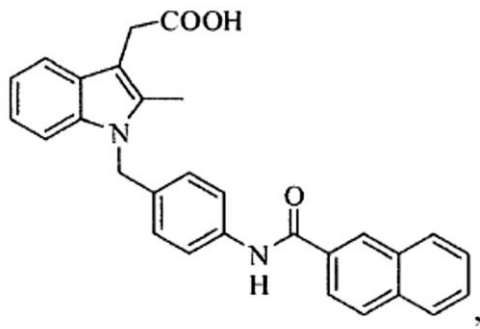
- 5 X^1, X^2, X^3, X^4 , en cada caso independientemente, es N o C(R¹) y X⁵ es N o C(R²);
 R¹ es un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro o un alquilo(C₁₋₄);
 R² es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁₋₄) o un cicloalquilo(C₃₋₆);
 —A= y —B=, en cada caso independientemente, son -N- o -C=, y uno de —A= y —B= es -N-;
 L¹ es -CH₂-;
 W es -C(O)OH;
 L² es -CH₂-;
 X-L³-Y es X-N(R^{5a})-C(O)-Y, siendo R^{5a} un átomo de hidrógeno o metilo;
 X es fenilo, y X puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente
 10 de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, metilo, etilo o trifluorometilo;
 Y es fenilo o naftilo, e Y puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
 15 independientemente de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, de bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, terc-
 butilo y trifluorometilo.

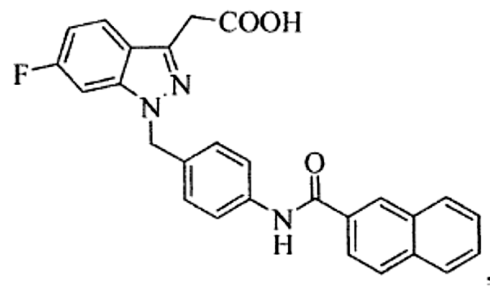
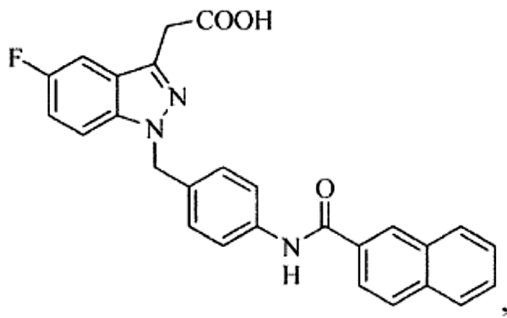
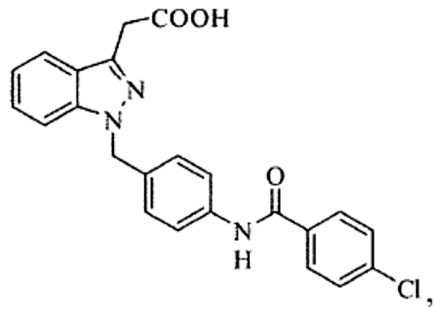
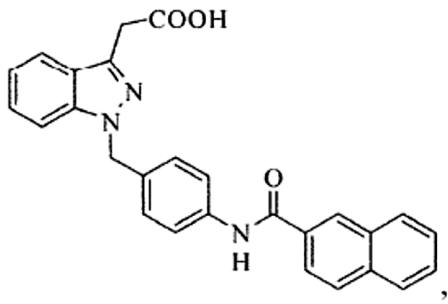
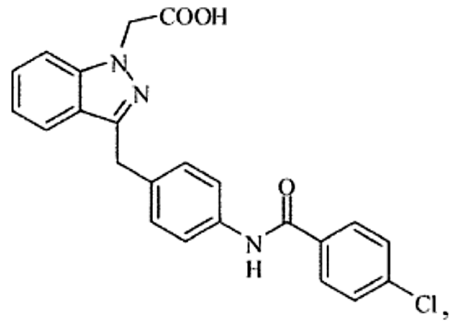
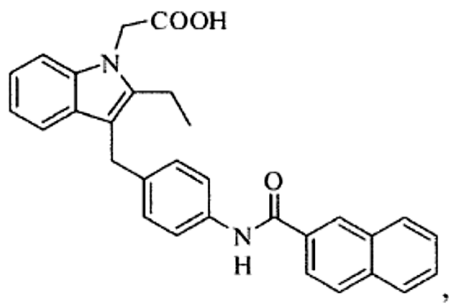
2. Compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1:

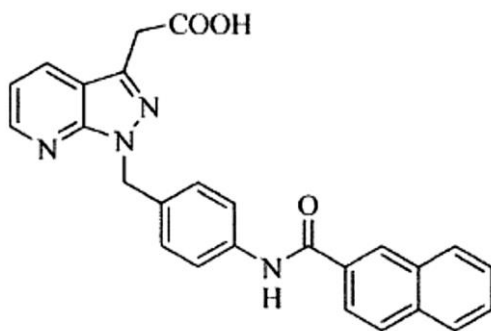
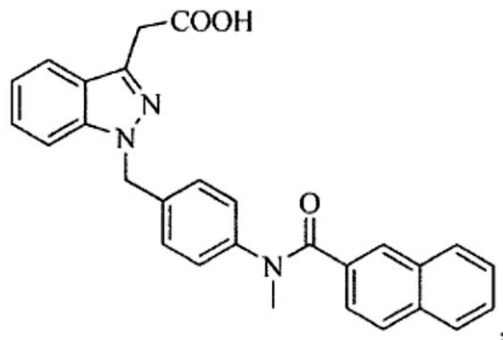
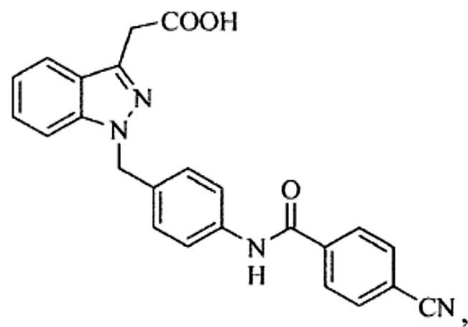
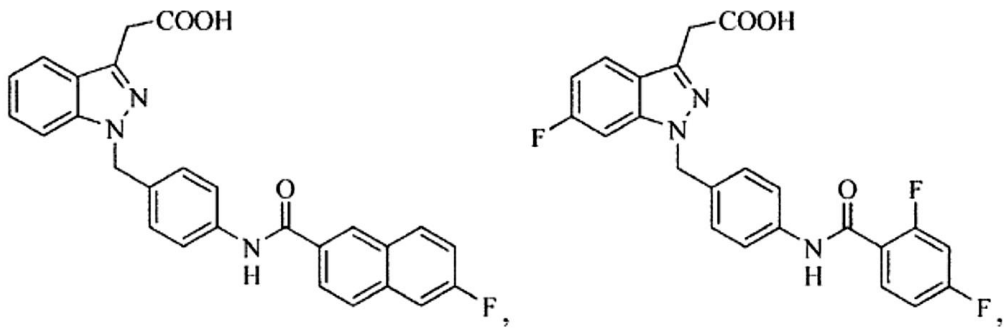
donde

- 20 X^1, X^2, X^3 , en cada caso independientemente, son C(R¹) y X⁴ es N o C(R¹) y X⁵ es N o C(R²);
 R¹ es un átomo de hidrógeno o de flúor;
 R² es un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁₋₄);
 —A= y —B=, en cada caso independientemente, son -N- o -C=, y uno de —A= y —B= es -N-;
 L¹ es -CH₂-;
 W es -C(O)OH;
 L² es -CH₂-;
 X-L³-Y es X-N(R^{5a})-C(O)-Y, siendo R^{5a} un átomo de hidrógeno o metilo;
 X es fenilo
 25
 Y es fenilo o naftilo, e Y puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 30 independientemente de los siguientes: un átomo de flúor, de cloro, de bromo, ciano, metilo, etilo, isopropilo, terc-
 butilo y trifluorometilo.

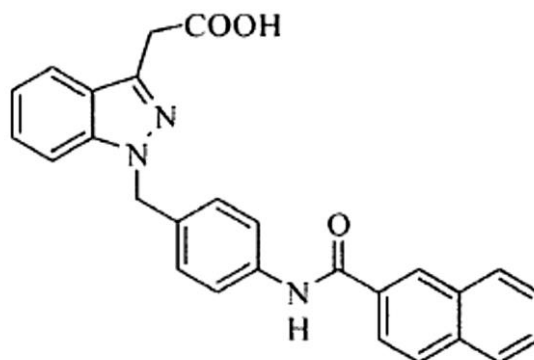
3. Compuesto o sal farmacéutica aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-2:







4. Compuesto o sal farmacéutica aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3:



5. Formulación farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5, que es una formulación oral, una formulación inyectable, inhalatoria, una formulación nasal, una formulación transdérmica, una formulación de administración rectal, una pomada o un gel.
7. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las declaraciones 1-4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con la actividad de CRTH2 seleccionadas entre asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis nasal, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eczema, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 10 8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y una o más sustancias terapéuticamente activas seleccionadas entre inhibidores de TNF- α , inhibidores de la COX-1/COX-2, inhibidores de COX-2, glucocorticoides, anticuerpos inactivados de interleucina, reguladores para los receptores del factor quimiotáctico, antagonistas de receptores/antihistamínicos H1 de histamina, antagonistas de leucotrienos, antagonistas LTD4, antagonistas VLA-4, corticosteroides, análogos de corticosteroides, β 2-agonistas, teofilina, inhibidores biosintéticos de leucotrienos, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV, analgésicos opiáceos, anticoagulantes, agentes β -bloqueantes, agonistas β -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
- 15 20