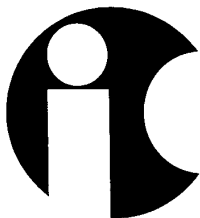




No. 12-041482- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 11:57:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ DERIVADO DE INDENONA Y COMPOSICION FARMACEUTICA QUE

COMPRENDE EL MISMO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____ KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY

DOMICILIO _____ DAEJEON, REPUBLICA DE COREA

74. **APODERADO** _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041482- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 11:57:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: KOREA RESEARCH INSTITUTE
OF CHEMICAL TECHNOLOGY
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República de Corea.

Dirección: #100, Jang-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-343,
República de Corea

Domicilio: Daejeon,
República de Corea

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Jung Nyoung HEO
Hanmaru Apt. 7-1106,
Dunsan-dong, Seo-gu,
Daejeon 302-120,
República de Corea

3. Nack Jeong KIM
Hanul Apt. 101-601,
Sinseong-dong, Yuseong-gu,
Daejeon 305-707,
República de Corea

5. Nam Sook KANG
Hanbit Apt. 101-201, Eoeun-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-755
República de Corea

7. Eun Sook HWANG
Mokdong Apt. 909-303,
Sinjeong-1-dong, Yangcheon-gu,
Seoul 158-071,
República de Corea

2. Myung-Ae BAE
Jangdae Prugio Apt. 101-401,
Jangdae-dong, Yuseong-gu,
Daejeon 305-308,
República de Corea

4. Sung Youn CHANG
Daelim Durae Apt. 110-706
Sinseong-dong, Yuseong-gu,
Daejeon 305-720,
República de Corea

6. Sung Eun YOO
#314-16, Geumam-ri,
Janggi-myeon, Gongju-si,
Chungcheongnam-do 314-911,
República de Corea

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/KR2009/006085

Fecha: 21 de octubre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2011/030955 A1

Fecha: 17 de marzo de 2011

6

Título (54)

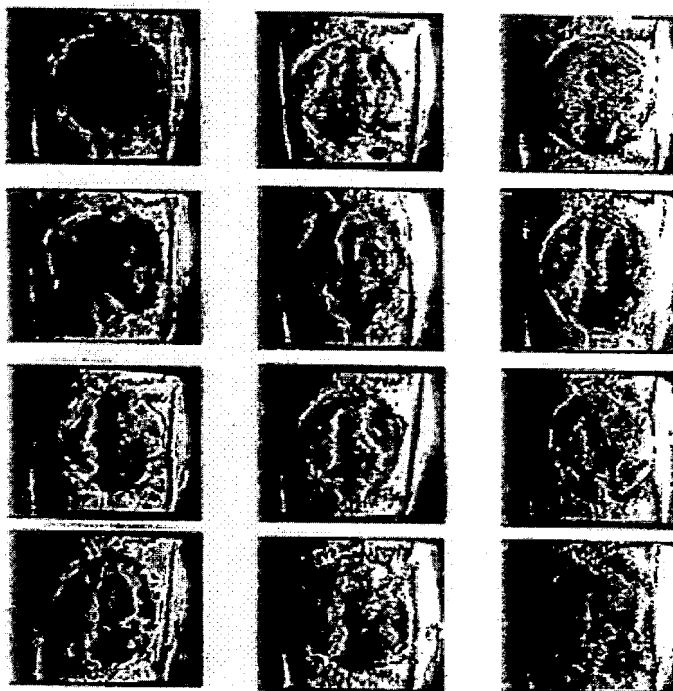
DERIVADO DE INDENONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
EL MISMO

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 265/033</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>KR</u>	<u>11 de septiembre de 2009</u>	<u>10-2009-0085954</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>12-0022120</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0019238</u>		Fecha: <u>02 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>27 de febrero de 2012</u>	
10 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$300.000.oo. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☐ Poder de ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/030955 A1. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

FIG. 2



Vehículo

BMP-2
(2µg/cabeza)

Ejemplo 1
(0.5mg/cabeza)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LuZ Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/030955 A1

Descripción:

Páginas 201 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2011 (17.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/030955 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 265/33 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/KR2009/006085

(22) International Filing Date:
21 October 2009 (21.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2009-0085954
11 September 2009 (11.09.2009) KR

(71) Applicant (for all designated States except US): **KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY** [KR/KR]; #100, Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-343 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HEO, Jung Nyoun** [KR/KR]; Hanmaru Apt. 7-1106, Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-120 (KR). **BAE, Myung-Ae** [KR/KR];

Jangdae Prugio Apt. 101-401, Jangdae-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-308 (KR). **KIM, Nack Jeong** [KR/KR]; Hanul Apt. 101-601, Sinseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-707 (KR). **CHANG, Sung Youn** [KR/KR]; Daelim Durae Apt. 110-706, Sinseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-720 (KR). **KANG, Namsook** [KR/KR]; Hanbit Apt. 101-201, Eoeun-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-755 (KR). **YOO, Sung Eun** [KR/KR]; #314-16, Geumam-ri, Janggi-myeon, Gongju-si, Chungcheongnam-do 314-911 (KR). **HWANG, Eun Sook** [KR/KR]; Mok-dong Apt. 909-303, Sinjeong-1-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-071 (KR).

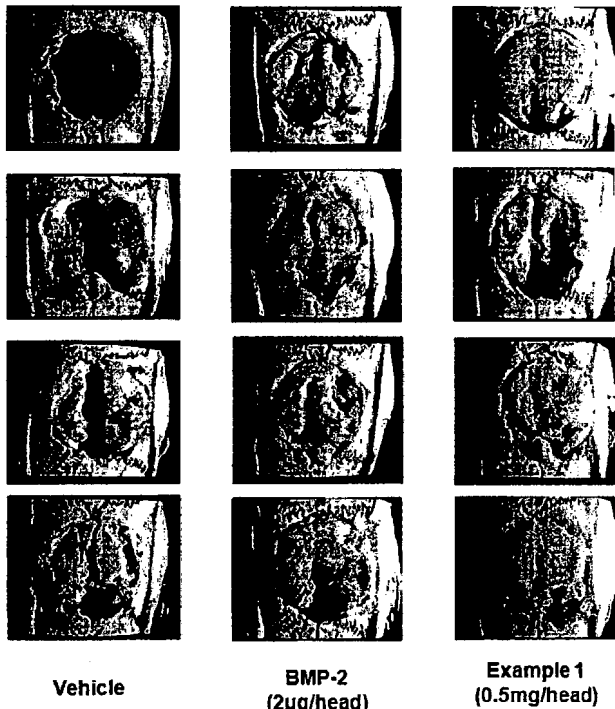
(74) Agents: **JANG, Seongku** et al.; 19th Fl., Trust Tower, #275-7, Yangjae-dong, Seocho-ku, Seoul 137-130 (KR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,

[Continued on next page]

(54) Title: **INDENONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME**

FIG. 2



(57) Abstract: An indenone derivative of formula (1) is effective in enhancing the activity of osteoblastic cells and inhibiting bone resorption by osteoclastic cells, and a pharmaceutical composition comprising the indenone derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful for preventing or treating bone diseases such as osteoporosis.

WO 2011/030955 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

**DERIVADO DE INDENONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
EL MISMO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a un derivado de
5 indenona y una composición farmacéutica que comprende el
mismo que se utiliza para prevenir o tratar enfermedades
óseas tales como osteoporosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La osteoporosis es causada por la masa ósea
10 reducida, que conduce al debilitamiento de la resistencia
ósea y un riesgo incrementado de fractura ósea. La masa ósea
es controlada por los procesos de resorción ósea y formación
ósea continuos. La masa ósea pico se logra alrededor de los
25 años de edad en gente sana y disminuye lentamente con el
15 avance de la edad. Las mujeres generalmente tienen una menor
masa ósea que los hombres, y la pérdida ósea llega a ser cada
vez más pronunciada después de la menopausia. Se presume que
diez millones de gentes sufren de osteoporosis en los Estados
Unidos y aproximadamente treinta y cuatro millones de gentes
20 en el mundo tienen el problema de baja masa ósea y están bajo
el riesgo de osteoporosis. Estudios clínicos mostraron que el
índice de mortalidad dentro de dos años de la aparición de
los síntomas de osteoporosis es de manera actual
aproximadamente 12% y muchos pacientes con osteoporosis
25 (aproximadamente 30%) se enfrentan a quedarse en casa debido

a la fractura ósea. Recientemente, el número de pacientes con osteoporosis se ha incrementado debido al envejecimiento de la población global y por consiguiente, ha existido la necesidad por desarrollar un medicamento eficaz para prevenir y tratar la osteoporosis.

El hueso es un tejido viviente que está compuesto de varios tipos diferentes de células. En individuos sanos, la cantidad de hueso removido o resorbido por las células de osteoclastos se compensa por nuevo hueso hecho por las células osteoblásticas. La formación ósea total y la resorción ósea ocurren al grado de aproximadamente 14% de huesos durante un año para mantener una masa ósea estable, pero para individuos que sufren de una enfermedad de resorción ósea, tal balance no se puede lograr. En mujeres, alrededor del 5% al año la pérdida ósea de la espina ocurre después de la menopausia. Tal síntoma se ha atribuido a la deficiencia de estrógeno asociado con la menopausia. Sin embargo, permanece sin resolver la pregunta de que mecanismo se involucra entre la pérdida de estrógeno y la resorción ósea incrementada.

Para reducir el riesgo de la fractura ósea, varios métodos para mantener o incrementar la masa ósea son actualmente utilizados, al reducir la velocidad de la resorción ósea, al incrementar la velocidad de la formación ósea, o una combinación de los mismos. Como agentes

terapéuticos para bloquear la resorción ósea, antagonistas $\alpha_v\beta_3$ de integrina, inhibidores K de catepsina e inhibidores contra el sistema OPG/PANKL/RANK se han investigado. Además, como agentes terapéuticos para aumentar la formación ósea, se han reportado hormonas paratiroides y su estructura de derivados. Los agentes terapéuticos ejemplares incluyen nuevos productos hormonales paratiroides, antagonistas de receptor de detección de calcio que regulan la secreción de la paratiroide, moduladores de receptor de andrógeno selectivos (SARMS), secretagogos de hormona de crecimiento, elementos de crecimiento similares a la insulina, inhibidores de proteosoma y estatinas.

Los métodos actualmente para tratar la pérdida ósea generalmente involucran la administración de compuestos tales como estrógeno, bisfosfonatos, calcitonina y raloxifeno. Estos compuestos, sin embargo, son generalmente utilizados para tratamientos a largo plazo e inducen efectos secundarios no deseables. Además, tales tratamientos se dirigen típicamente a la actividad de osteoclastos maduros, antes que a reducir su formación. Por ejemplo, el estrógeno induce la apoptosis de osteoclastos, mientras que la calcitonina causa que los osteoclastos se encojan y se separen de la superficie ósea (Hughes y colaboradores, *Nat. Med.* 2:1132-1136, 1996; Jilka y colaboradores, *Exp. Hematol.* 23:500-506, 1995). De manera similar, los bisfosfonatos reducen la actividad

osteoclástica, cambian su morfología e incrementan la apoptosis de los osteoclastos (Parfitt y colaboradores, *J. Bone Miner Res.* 11:150-159, 1996; Suzuki y colaboradores, *Endocrinology* 137: 4685-4690, 1996).

5 Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para tratar la osteoporosis incluyen bisfosfonatos, fármacos hormonales, vitamina D y sus análogos, calcitonina y calcio. Los bisfosfonatos representativos incluyen alendronato (Merck Co., Ltd.), risedronato (Hoffman-La Roche Ltd.), zoledronato
10 (Novartis AG; Patente EP No. 275,821), ibandronato (Hoffman-La Roche Ltd.; Patente Norteamericana No. 4,942,157) y minodronato (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.; Patente EP No. 354,806). Sin embargo, los bisfosfonatos, sufren de los problemas de bajas velocidades de absorción a través del
15 tracto gastrointestinal (10% o menos) y la tendencia a causar esofagitis cuando los pacientes no siguen la guía de administración complicada. En particular, se ha reportado que el alendronato causa algunos efectos secundarios, por ejemplo, desórdenes gastrointestinales y osteonecrosis de la
20 mandíbula, aparte del hecho de la administración a largo plazo de osteonecrosis de bisfosfonatos. Por consiguiente, los agentes terapéuticos novedosos para la osteoporosis son requeridos.

Los fármacos hormonales ejemplares incluyen
25 raloxifeno (Eli Lilly Co.), droloxifeno (Pfizer Inc.; Patente

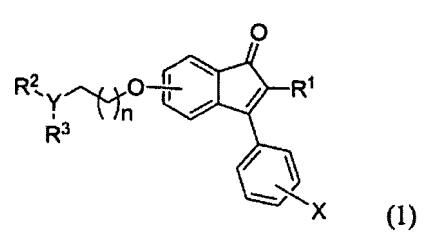
EP No. 54168), lasopoxifeno (Pfizer Inc.; WO 97/16434), FC-1271 (homosmedical Co. and Orion Corp.; WO 96/07402), TES-424 (Ligand Co. y Weyers Co.; Patente Norteamericana No. 5,948,755) y SERMs, que están en la etapa de estudios
5 clínicos. Sin embargo, estos fármacos llevan el riesgo de causar cáncer de seno o uterino, y por consiguiente, no son adecuados para el uso como un agente terapéutico para la osteoporosis que requiere una administración a largo plazo.

10 Además, la vitamina D y sus análogos son costosos y su eficacia terapéutica para la osteoporosis no está claramente establecida; la calcitonina es relativamente costosa y requiere un procedimiento de administración complicado; y el calcio es efectivo solamente para la
15 prevención de la osteoporosis, que no tiene efecto terapéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de indenona novedoso y una
20 composición farmacéutica que comprende el mismo para prevenir o tratar efectivamente la enfermedad ósea tal como osteoporosis.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de indenona de la fórmula (1) o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde,

 n es 0, 1 o 2;

 X es uno o más sustituyentes introducidos a la
 posición orto, meta o para del grupo fenilo, cada uno
 seleccionado independientemente del grupo que consiste de
 10 hidrógeno, halógeno, -CN, -CF₃, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆,
 6, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y cicloalcoxi de C₃₋₈;

 R¹ es arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10
 miembros;

 Y es CH, N, N⁺(-alquilo de C₁₋₆), o N⁺(-O⁻); y

15 R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno
 alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de
 5 a 10 miembros, o son fusionados junto con Y para formar
 cicloalquilo de C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 5 a 10
 miembros,

20 en el cual el arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10
 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 5 a
 10 miembros son cada uno independientemente y opcionalmente
 sustituidos con por lo menos un sustituyente seleccionado del
 grupo que consiste de halógeno, oxo, -CF₃, -CN, amino,
 25 hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo de C₁₋₆,

alqueno de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀, cicloalcoxi de C₃₋₈, arilo de C₆₋₁₀, ariloxi de C₆₋₁₀, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R⁴, -S(O₂)R⁴, -S(O₂)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ y -NR⁴C(O)R⁵, R⁴ y R⁵ que son cada uno independientemente
5 hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₁₀.

El derivado de indenona de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es efectivo en incrementar la actividad de células osteoblásticas e inhibir la resorción ósea por las células osteoclásticas, de modo que
10 la composición farmacéutica inventiva es útil para prevenir o tratar enfermedades óseas tal como osteoporosis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Lo anterior y otros objetivos y características de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la
15 siguiente descripción de la invención, cuando se toman en conjunción con los dibujos acompañantes, que respectivamente muestran:

FIG. 1: Resultados del manchado TRAP que muestran los efectos inhibidores de los derivados de indenona inventivos en la actividad de las células de osteoclastos;
20

FIG. 2: Imágenes micro-CT que muestran los efectos de los derivados de indenona en osteogénesis *in vivo*;

FIG. 3A: Densidades óseas de ratones DDY medidos utilizando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución (**P
25 <0.01 vs. Control (vehículo), ###P <0.01 vs. Referencia

(operación simulada), n=5); y

FIG 3B: Densidades óseas de ratas SD medidas utilizando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución (*P <0.05 vs. Control (vehículo), ###P <0.01 vs. referencia
5 (operación simulada).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un derivado de indenona de la fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (1) se puede preparar utilizando cualquiera de los métodos convencionales, y puede ser una sal de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, sulfato de hidrógeno sódico, ácido
15 fosfórico, ácido nítrico y ácido carbónico; una sal de un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido gestísico,
20 ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico y ácido acetilsalicílico (aspirina); una sal de un aminoácido tal como glicina, alanina, vanilina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, glutamina, lisina, arginina, tirosina y prolina; una sal de un ácido sulfónico
25 tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido

bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico; una sal de metal formada por una reacción con un metal alcalino tal como sodio y potasio; o una sal de amonio.

El término "arilo" como se utiliza en la presente
5 comprende un grupo aromático tal como fenilo y fenilo sustituido así como un grupo aromático bicíclico tal como naftilo y fenantrenilo.

El término "cicloalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo
10 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octanilo y norbornanilo.

El término "heterocicloalquilo" como se utiliza en
15 la presente se refiere a un anillo que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, dioxolanilo, cromenilo, isoxazolidinilo,
20 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidro-diazin-1-ilo y
25 piperazinilo.

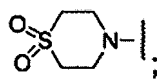
El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente se refiere a un anillo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, 5 pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 10 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, venzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzooxazolilo, benzo[if][1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzisooxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, 15 isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizininilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo.

El grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o 20 heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, oxo, $-CF_3$, $-CN$, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, nitro, tiol, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-10} , cicloalcoxi de C_{3-6} , 25 arilo de C_{6-20} , ariloxi de C_{6-20} , $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^5$,

$-S(O)R^4$, $-S(O_2)R^4$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$ y $-NR^4C(O)R^5$, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-8} .

En el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, R^1 es de preferencia arilo de C_6 o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de halógeno y alcoxi de C_{1-6} . Más de preferencia, R^1 es fenilo que es sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi.

Además, R^2 y R^3 son de preferencia fusionados junto con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que es no sustituido o sustituido con $-S(O_2)R^4$, en donde R^4 que es alquilo de C_{1-6} . Más de preferencia, R^2 y R^3

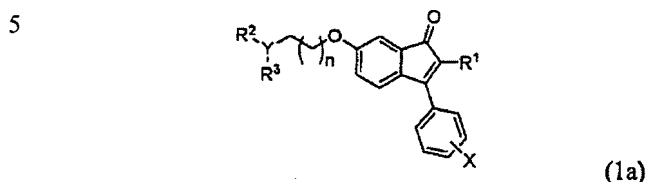
son fusionados junto con Y para formar morfolinilo; ; o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con $-S(O_2)CH_3$.

Además, X es uno o más sustituyentes introducidos a la posición orto, meta o para del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno. Más de preferencia, X es hidrógeno 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

Además, n es de preferencia 1 o 2 y Y es de

preferencia CH o N.

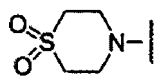
De acuerdo con un ejemplo del compuesto de acuerdo con la presente invención, el derivado de indenona está de preferencia en la forma de la fórmula (1a):



en donde, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

10 En el compuesto de la fórmula (1a) de acuerdo con la presente invención, R¹ es de preferencia arilo de C₆ o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de halógeno y alcoxi de C₁₋₆. Más de preferencia, R¹ es fenilo que es
15 sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi.

Además, R² y R³ son de preferencia fusionados junto
20 con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con -S(O₂)R⁴, R⁴ que es alquilo de C₁₋₆. Más de preferencia, R² y R³ son

fusionados junto con Y para formar ; o un grupo
25 piperidinilo o piperazinilo sustituido con -S(O₂)CH₃.

Además, X es de preferencia uno o más sustituyentes introducidos en la posición orto, meta o para del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno. Más de preferencia, X es hidrógeno 2,4-difluoro o
5 3,5-difluoro.

Compuestos ejemplares de acuerdo con la presente invención son derivados de indenona listados enseguida y sales farmacéutica aceptables de los mismos:

- 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-
10 ona;
- 2) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 3) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 15 4) 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzamida;
- 5) 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrilo;
- 6) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-
20 inden-1-ona;
- 7) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 8) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 9) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-fenil-1H-

- inden-1-ona;
- 10) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 11) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 5 12) 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrila;
- 13) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 14) N-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-fenil)acetamida;
- 10
- 15) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 16) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(naftalen-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 15 17) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 18) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 19) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 20
- 20) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-aminofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 21) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 25 22) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-

- 1-ona;
- 23) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 24) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-
5 1H-inden-1-ona;
- 25) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 26) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 10 27) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 28) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 29) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
15
- 30) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 31) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;
- 20 32) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 33) 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;
- 34) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
25

- 35) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 36) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 37) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 38) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 39) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(pirimidin-10 5-il)-1H-inden-1-ona;
- 40) yoduro de 4-metil-4-(2-{[2-(1-metilpiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 41) yoduro de 1-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il}piridin-1-io;
- 15 42) 4-oxido-4-(2-{[1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 43) 4-oxido-4-(2-{[2-(1-oxidopiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 44) 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-20 iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 46) 6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 47) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-

- (trifluorometil) fenil] -1H-inden-1-ona;
- 48) 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 49) 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 50) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 51) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona;
- 52) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 53) 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona;
- 54) 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 55) 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 56) 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 57) 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 58) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 59) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

- 60) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 61) 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 62) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 63) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 64) 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de ter-
10 butilo;
- 65) 6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 66) 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
15
- 67) 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 68) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 20 69) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 70) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 71) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-
25 2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

- 72) 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoksi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoksi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoksi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 75) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentiloksi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 76) 6-(2-ciclohexiletoksi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 10 77) 6-(2-ciclopentiletoksi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 78) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoksi)-1H-inden-1-ona;
- 15 79) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoksi)-1H-inden-1-ona;
- 80) 6-(2-morfolinoetoksi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 81) 6-(2-morfolinoetoksi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 20 82) 6-(2-morfolinoetoksi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 83) 6-(2-morfolinoetoksi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 84) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoksi)-3-fenil-1H-

- inden-1-ona;
- 85) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 86) 2-(5-clorotiophen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 5
- 87) 2-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 88) 2-(1H-indol-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 10
- 89) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 90) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1H-pirrol-2-il)-1H-inden-1-ona;
- 91) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 15
- 92) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 93) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 20
- 94) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 95) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 96) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25

- 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 98) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 5 99) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 100) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 101) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 10 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 103) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 15 104) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 105) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-7-tolil-1H-inden-1-ona;
- 106) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1-il]-propoxi}-1H-inden-1-ona;
- 20 107) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona;
- 108) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 25 109) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-

- (metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 110) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 5 111) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 112) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-
- 10 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 115) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 15 116) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 117) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 118) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-
- 20 [4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 119) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 120) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 25 121) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-

- (metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 123) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 5 124) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 125) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 10 126) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 127) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 128) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-
- 15 (piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 129) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 130) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 20 131) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 132) 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 133) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 25 134) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-

(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

135) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-
7-tolil-1H-inden-1-ona y

136) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(3-
5 fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona.

Además, compuestos ejemplares representativos de acuerdo con la presente invención son derivados de indenona listados enseguida y sales farmacéuticas aceptables de los mismos:

10 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

20 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;

102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;

113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;

25

- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona; y
 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona.

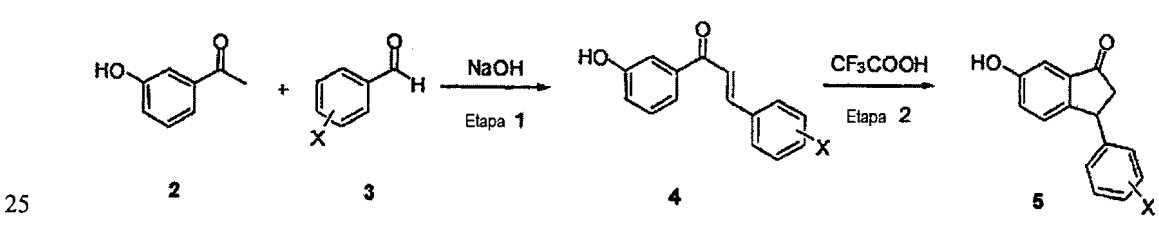
5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad ósea que comprende el compuesto o sal de acuerdo con la presente invención como un ingrediente activo.

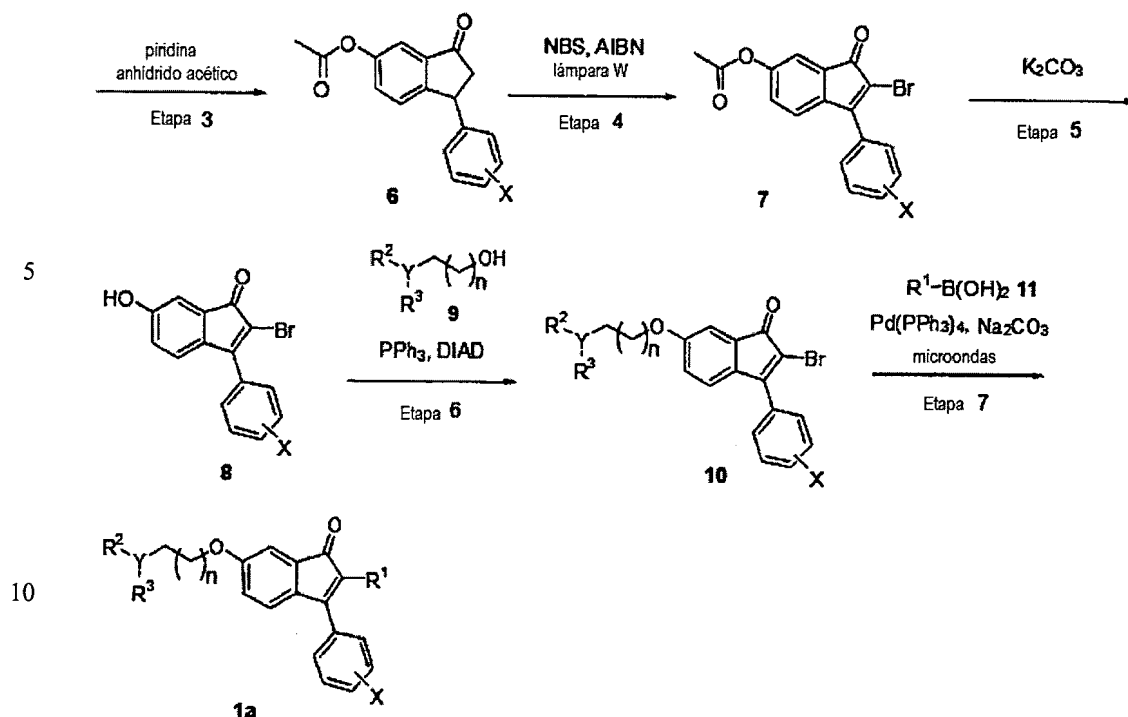
La composición de la presente invención puede ser
 10 útil para prevenir o tratar la osteoporosis, desorden de crecimiento óseo, fracturas óseas, enfermedad periodontal, enfermedad de Paget, carcinoma metastático o artritis reumatoide.

Después en la presente, los métodos para preparar
 15 los derivados de indenona de acuerdo con la presente invención son descritos en detalle.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1a se puede preparar como es mostrado en el Esquema de
 20 Reacción 1:

Esquema de Reacción 1





en donde, n , X , Y , R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

Etapa 1: 1-(3-hidroxifenil)etanona de la fórmula 2 se disuelve en solución de NaOH y etanol, y luego el benzaldehído de la fórmula 3 (1 a 2 eq) se adiciona a la misma. La mezcla resultante se mantuvo a $10^\circ C$ o menos durante 30 min a 1 h y luego se agitó durante 22 a 36 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de carbonilo α,β -no saturado de la fórmula 4.

Etapa 2: El compuesto de carbonilo α,β -no saturado preparado en la Etapa 1 se deja calentar a reflujo durante 1 a 5 días con agitación utilizando 10 a 30 eq de ácido trifluoroacético como un solvente, para obtener el compuesto

de indanona de la fórmula 5.

Etapa 3: El compuesto de indanona preparado en la Etapa 2 se disuelve en CH_2Cl_2 , se adicionan piridina (3 a 5 eq) y anhídrido acético (3 a 5 eq) gota a gota al mismo en un
5 baño de hielo. La mezcla resultante se agita durante 1 a 8 h, para obtener el compuesto de la fórmula 6 que se protege con el grupo acetilo.

Etapa 4: El compuesto de indanona de la fórmula 6 preparado en la Etapa 3, NBS (2 a 3 eq) y AIBN (1 a 0.2 eq)
10 se disuelven en CCl_4 . Luego, la mezcla se deja calentar a reflujo durante 30 min a 1 h con agitación y luego se irradia adicionalmente por una lámpara de tungsteno (375W) durante 1 a 2 h con agitación, para obtener la 2-bromo-1H-indenona de la fórmula 7. De otra manera, la mezcla se puede dejar
15 calentar a reflujo durante 2 a 9 h con agitación mientras que es irradiada por una lámpara de tungsteno (375W), para obtener la 2-bromo-1H-indenona de la fórmula 7.

Etapa 5: 1 a 1.2 eq de la 2-bromo-1H-indenona preparada en la Etapa 4 se disuelve en MeOH y luego se
20 adiciona K_2CO_3 (1 a 2 eq) a la misma. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 a 7 h, para obtener la 2-bromo-6-hidroxi-1H-indenona de la fórmula 8 en la cual el grupo acetilo se remueve.

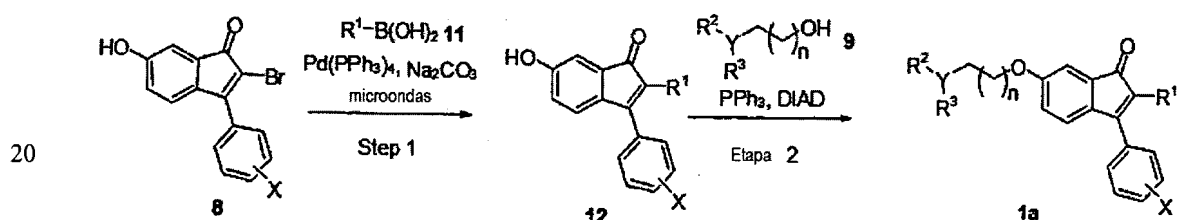
Etapa 6: La 2-bromo-6-hidroxi-1H-indenona preparada
25 en la Etapa 5, se disuelven PPh_3 (1 a 2 eq) y el compuesto de

la fórmula 9 (1 a 2 eq) en THF. La mezcla se enfría a 0°C y se agita durante 5 a 10 min, se adiciona azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1 a 2 eq) a la misma, seguido por agitación a 0°C durante 30 min. La mezcla resultante se deja
 5 incrementar a temperatura ambiente y luego se agita durante 2 h a 7 días, para obtener el éter de la fórmula 10.

Etapa 7: La 2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona preparada en la Etapa 6, el ácido borónico de la fórmula 11 (1 a 1.5 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 a 6% en mol) y Na_2CO_3 (2 a 3 eq) se
 10 disuelven en dioxano/ H_2O (4:1), seguido por agitación durante 10 min. La mezcla resultante se coloca en un reactor de microondas y se irradia a 150°C durante 10 a 20 min, para obtener el compuesto de la fórmula 1a.

De acuerdo con otra modalidad de la presente
 15 invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1a se puede preparar como es mostrado en el Esquema de Reacción 2:

Esquema de Reacción 2



en donde, n, X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

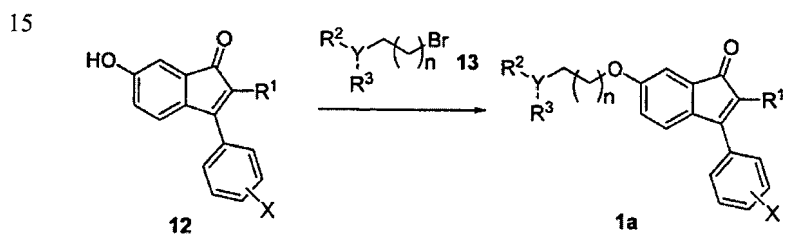
Etapa 1: La 2-bromo-6-hidroxi-1H-indenona de la
 25 fórmula 8 preparada en la Etapa 5 del Esquema de Reacción 1,

se somete a la reacción de acoplamiento Suzuki de la misma manera como en la Etapa 7 del Esquema de Reacción 1, para obtener la 6-hidroxi-1*H*-indenona sustituida con R^1 de la fórmula 12.

5 Etapa 2: La 6-hidroxi-1*H*-indenona sustituida con R^1 de la fórmula 12 preparada en la Etapa 1, se somete a la reacción Mitsunobu de la misma manera como en la Etapa 6 del Esquema de Reacción 1, para obtener el compuesto de la fórmula 1a.

10 De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1a se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3



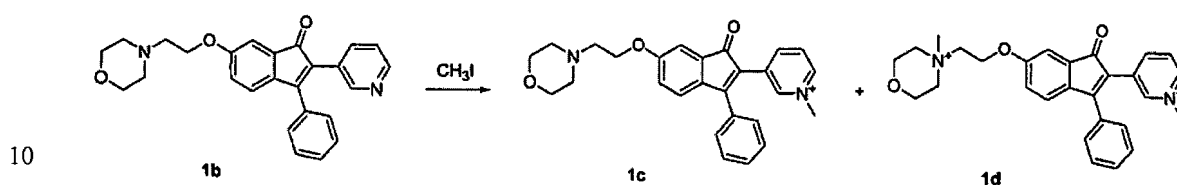
20 en donde, n , X , Y , R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

La 6-hidroxi-1*H*-indenona sustituida con R^1 de la fórmula 12 preparada en la Etapa 1 del Esquema de Reacción 2, se disuelve en acetonitrilo y luego se adicionan K_2CO_3 (1 a 1.5 eq) y el compuesto de la fórmula 13 (1.5 a 2 eq) a la
25 misma. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo

durante 1 a 3 días con agitación, para obtener el compuesto de la fórmula 1a.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, los compuestos inventivos de las fórmulas 1c y 1d se pueden preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 4:

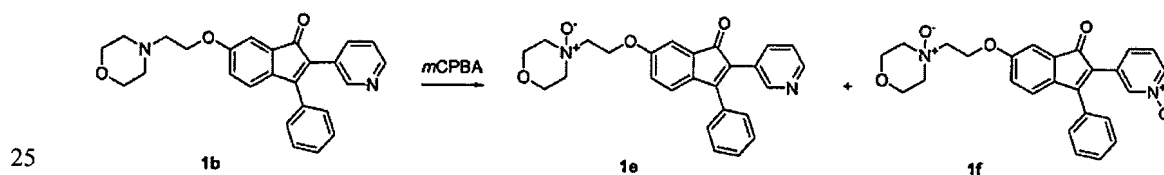
Esquema de Reacción 4



6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona de la fórmula 1b preparada en el Esquema de Reacción 1, se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se adiciona CH₃I (5 a 10 eq) a la misma a temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 30 min a 1 h con agitación, para obtener los compuestos de las fórmulas 1c y 1d.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, los compuestos inventivos de las fórmulas 1e y 1f se pueden preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 5:

Esquema de Reacción 5



5

preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 6:

10



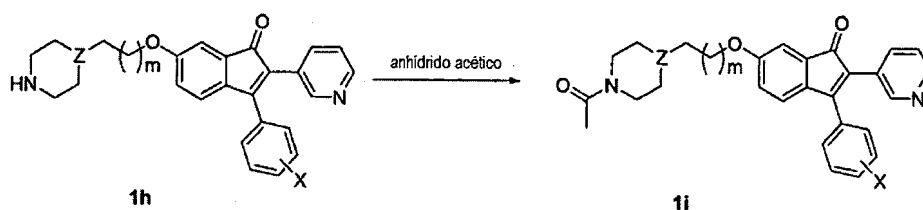
15

20

preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 7:

25

32

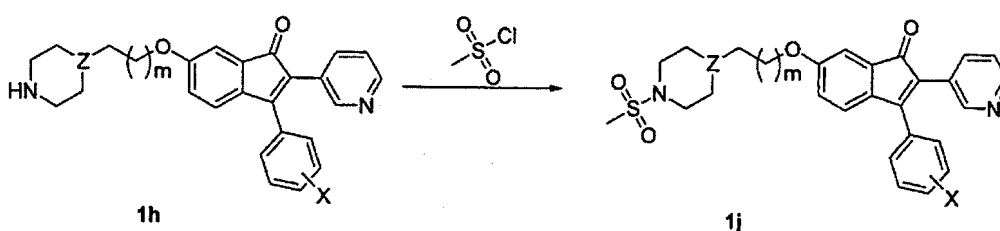


en donde, X tiene el mismo significado como se
 5 define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

El compuesto de la fórmula 1h preparado en el
 Esquema de Reacción 6 se disuelve en CH_2Cl_2 y luego se
 adiciona piridina (1.2 a 1.5 eq) al mismo. La mezcla se
 enfría a 0°C , se adiciona anhídrido acético (1.2 a 1.5 eq) a
 10 la misma y luego la mezcla resultante se deja reaccionar
 durante 15 a 20 h a temperatura ambiente, para obtener el
 compuesto de la fórmula 1i.

De acuerdo con una modalidad de la presente
 invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1j se puede
 15 preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 8:

Esquema de Reacción 8



20

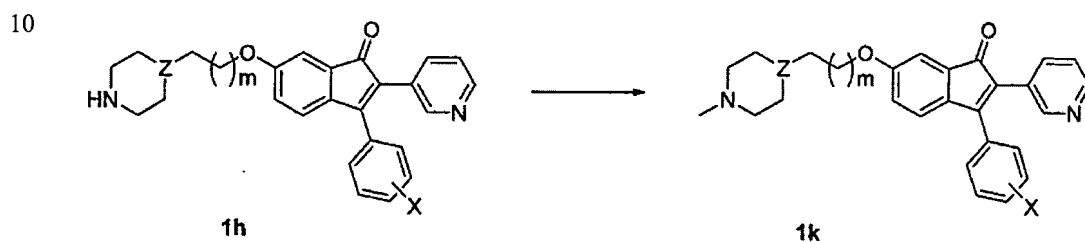
en donde, X tiene el mismo significado como se
 define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

El compuesto de la fórmula 1g preparado en el
 Esquema de Reacción 1 se disuelve en CH_2Cl_2 y luego se
 25 adiciona trietilamina (1.5 a 3 eq) al mismo. La mezcla se

enfria a 0°C, cloruro de metanosulfonilo disuelto (3 a 5 eq) en CH₂Cl₂ se adiciona lentamente a la misma durante 5 a 10 min y luego la mezcla resultante se deja reaccionar durante 3 a 18 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de la fórmula 1j.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1k se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 9:

Esquema de Reacción 9



en donde, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1); Z es CH o N; y m es 1 o 2.

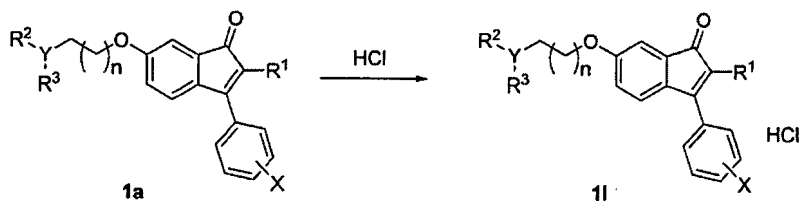
El compuesto de la fórmula 1h preparado en el Esquema de Reacción 6 y formaldehído (solución acuosa al 37%, 1 a 1.2 eq) se disuelven en CH₂Cl₂ y luego se adiciona triacetoxiborohidruro de sodio (3 a 4 eq) al mismo. La mezcla resultante se deja reaccionar durante 2 a 3 h a temperatura ambiente, para obtener el compuesto de la fórmula 1k.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, el compuesto inventivo de la fórmula 11 se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 10:

Esquema de Reacción 10

25

34



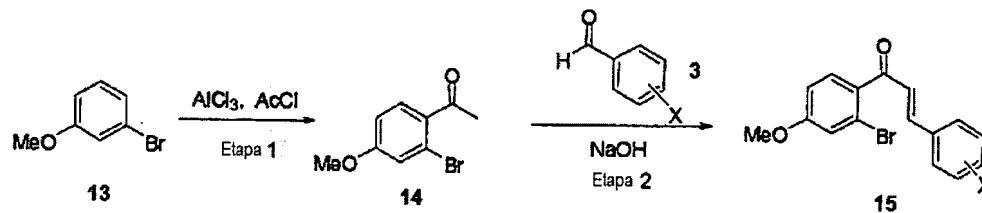
en donde, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos
5 significados como se define en la fórmula (1).

El compuesto de la fórmula 1a preparado en los
Esquemas de Reacción 1 a 3 se disuelve en CH₂Cl₂ y luego se
adiciona solución de HCl 1.0 M (disuelto en éter, 1 eq) al
mismo, para obtener el compuesto en la forma de sal de HCl de
10 la fórmula 11.

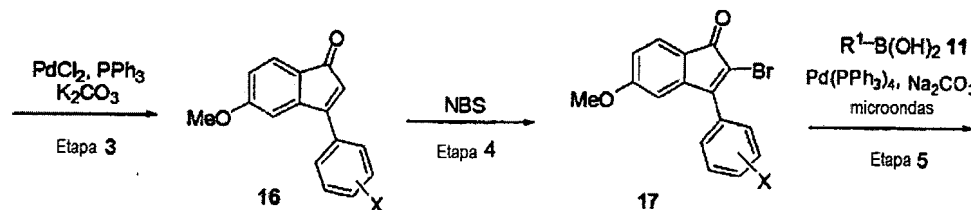
De acuerdo con una modalidad de la presente
invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1m se puede
preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 11:

Esquema de Reacción 11

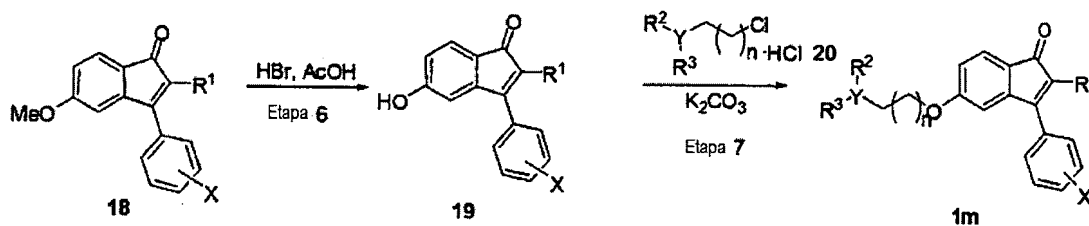
15



20



25



en donde, n , X , Y , R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

Etapa 1: Cloruro de acetilo (1 a 1.2 eq) y $AlCl_3$ (1 a 1.2 eq) se mezclan con disulfuro de carbono, 3-bromoanisol
5 disuelto en disulfuro de carbono se adiciona al mismo. La mezcla resultante se agita durante 10 a 16 h a temperatura ambiente, para obtener 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona de la fórmula 14.

Etapa 2: 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona preparada
10 en la Etapa 1 se disuelve en etanol, se adicionan secuencialmente NaOH 10 N (2 a 4 eq) y el benzaldehído de la fórmula 3 (1 a 1.2 eq) a la misma a $0^\circ C$. La mezcla resultante se deja incrementar a temperatura ambiente y se agita durante 4 a 6 h, para obtener el compuesto de carbonilo α,β -no
15 saturado de la fórmula 15.

Etapa 3: El compuesto de carbonilo α,β -no saturado de la fórmula 15 preparado en la Etapa 2, se disuelve en N,N-dimetilformamida y luego se adicionan trifenilfosfina (0.2 a 0.3 eq), carbonato de potasio (2 a 3 eq) y dicloruro de
20 paladio (0.1 a 0.2 eq). La mezcla resultante se agita durante 2 a 4 h a $110^\circ C$, para obtener el compuesto de indenona de la fórmula 16.

Etapa 4: El compuesto de indenona de la fórmula 16 preparado en la Etapa 3 se disuelve en CCl_4 , se adicionan N-
25 bromosuccinimida (1 a 1.2 eq) y 2,2'-azobisisobutironitrilo

(10 a 15% en peso) al mismo. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 2 a 3 h con agitación, para obtener la 2-bromoindenona de la fórmula 17.

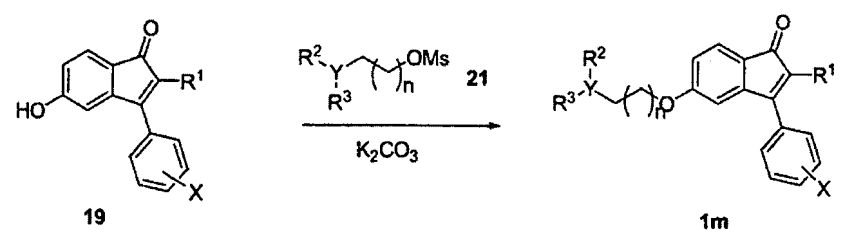
Etapa 5: la 2-bromoindenona de la fórmula 17 preparada en la Etapa 4, se disuelven ácido borónico de la fórmula 11 (1 a 1.5 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 a 6% en mol) y Na_2CO_3 (2 a 3 eq) en dioxano/ H_2O (4:1). La mezcla resultante se coloca en un reactor de microondas y se irradia a 150°C durante 10 a 20 min, para obtener el compuesto de indenona de la fórmula 18.

Etapa 6: El compuesto de indenona preparado en la Etapa 5 se mezcla con HBr/AcOH (1:2) y luego la mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 14 a 16 h con agitación, para obtener la 5-hidroxiindenona de la fórmula 19.

Etapa 7: El compuesto de la fórmula 19 preparado en la Etapa 6 se disuelve en dimetilformamida, se adicionan K_2CO_3 (2 a 3 eq) y el compuesto de la fórmula 20 (1 a 2 eq) al mismo. La mezcla resultante se agita durante 3 a 5 h a 80°C , para obtener el compuesto de la fórmula 1m.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el compuesto inventivo de la fórmula 1m se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 12:

25 Esquema de Reacción 12

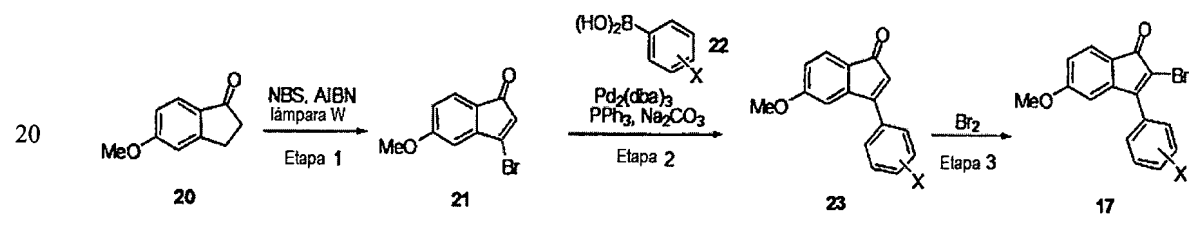


5 en donde, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados como se define en la fórmula (1).

La 5-hidroxiiindenona de la fórmula 19 preparada en la Etapa 6 del Esquema de Reacción 11, se disuelve en dimetilformamida, se adicionan K₂CO₃ (2 a 3 eq) y el éter
 10 sustituido con el grupo metanosulfonilo de la fórmula 21 (1 a 1.5 eq) a la misma. La mezcla resultante se agita durante 3 a 5 h a 70 a 80°C, para obtener el compuesto de la fórmula 1m.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, el compuesto de 2-bromo-5-metoxiiindenona de la
 15 fórmula 17 se puede preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 13:

Esquema de Reacción 13



en donde, X tiene el mismo significado como se define en la fórmula (1).

Etapa 1: 5-metoxiiindanona de la fórmula 20 se
 25 disuelve en CCl₄, se adicionan N-bromosuccinimida (2 a 2.2

eq) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0.2 a 0.3 eq) a la misma. La mezcla resultante se irradia adicionalmente por una lámpara de tungsteno (375W) durante 3 a 5 h con agitación, para obtener la 3-bromoindenona de la fórmula 21.

Etapa 2: La 3-bromoindenona de la fórmula 21 preparada en la Etapa 1 se disuelve en éter dimetílico de etilenglicol, se adicionan ácido borónico de la fórmula 22 (1 a 1.5 eq), trifenilfosfina (0.1 a 0.2 eq), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (4 a 5% en mol) y carbonato de sodio (2 a 2.5 eq) a la misma. La mezcla resultante se deja calentar a reflujo durante 3 a 4 h con agitación, para obtener la indenona de la fórmula 23.

Etapa3: La indenona de la fórmula 23 preparada en la Etapa 2 se disuelve en CH₂Cl₂, se adiciona solución de Br₂ 1M (disuelta en CH₂Cl₂) a la misma. La mezcla resultante se agita durante 2 a 3 h a temperatura ambiente, para obtener la 2-bromoindenona de la fórmula 17.

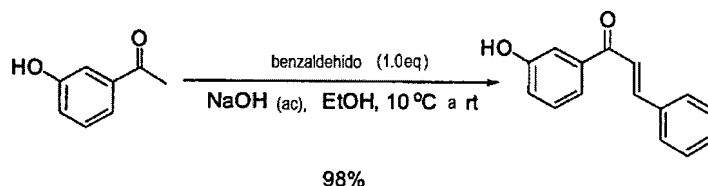
EJEMPLO

Los siguientes Ejemplos se proponen para ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-1-(3-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

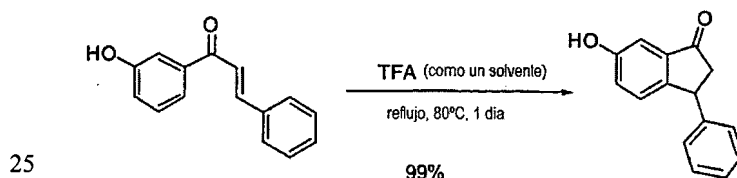
39



Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó
 5 secuencialmente con solución de NaOH acuoso (NaOH 7.1 g/H₂O
 50 mL) y EtOH (40 mL). La solución se mantuvo por debajo de
 10°C en un baño de hielo. Se adicionó 1-(3-hidroxifenil)-
 etanona (20.0 g, 147 mmol) y se agitó durante 30 min a 10°C.
 A la mezcla resultante luego se adicionó benzaldehído
 10 (15 mL, 1.0 eq). Después de que se agitó durante 1 h
 adicional a 10°C, la mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 26 h adicionales. La solución
 se concentró mediante evaporación giratoria bajo
 presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc. La capa
 15 orgánica se lavó con HCl 3N y H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se
 concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (32.5 g,
 98%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.8 (d, J = 15.7Hz, 1H),
 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (d, J = 18.7Hz,
 20 1H), 7.4 (m, 3H), 7.4 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.1 (dd, J = 2.6Hz,
 11 Hz, 1H)

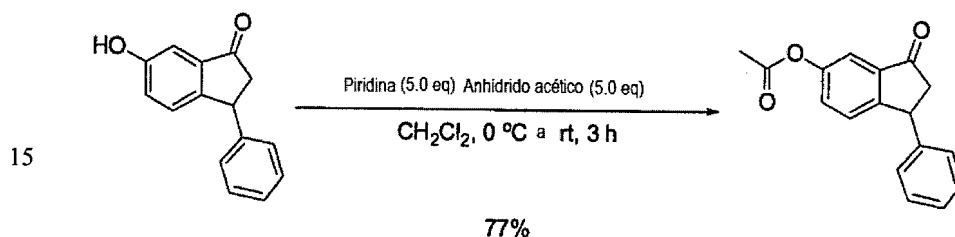
Etapa 2. 2,3-Dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona



(E)-1-(3-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (48.7 g, 217 mmol) obtenida en la Etapa 1 y CF_3COOH (161 mL, 10 ac) se colocaron en un matraz y se agitaron durante 24 h a 80°C . Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó
 5 tolueno (200 mL) y la solución se concentró para remover TFA bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el producto deseado (48.0 g, 99%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.3 (m, 5H), 7.1 (m, 3H),
 10 4.5 (q, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.3 (dd, $J = 7.9\text{Hz}$, 19.2Hz , 1H), 2.7 (dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 19.2Hz , 1H)

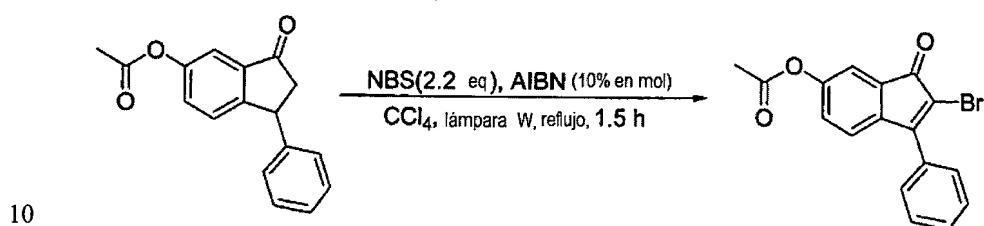
Etapa 3. Acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo



2,3-Dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona (22.5 g, 100 mmol) obtenida en la Etapa 2 se colocó en un matraz y se disolvió en CH_2Cl_2 (300 mL). A la solución a 0°C , se
 20 adicionaron piridina (40 mL, 5.0 eq) y anhídrido acético (47 mL, 5.0 eq) gota a gota. La mezcla se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado (20.0 g,
 25 77%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.5 (m, 1H), 7.3 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.3 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.3 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.6 (d, J = 3.8Hz, 1H), 3.3 (dd, J = 6.6Hz, 17.9Hz, 1H), 2.7 (dd, J = 3.9Hz, 19.3Hz, 1H), 2.3 (s, 3H)

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo

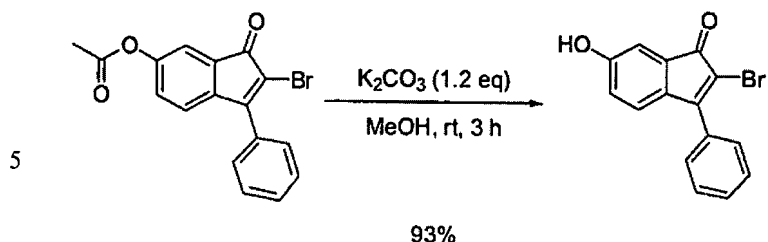


Acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo (10.1 g, 37.9 mmol) obtenido en la Etapa 3 se colocó en un matraz y se disolvió en CCl_4 (200 mL). A la solución resultante, se adicionaron NBS (14.8 g, 2.2 eq) y AIBN (0.62 g, 10% en mol). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 1 h. Luego la mezcla se irradió adicionalmente mediante una lámpara de tungsteno (375 W) durante 1.5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó utilizando un embudo Buchner. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado (12.0 g, 92%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.3 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (d, J = 8.0Hz, 1H),

7.1 (dd, $J = 2.1\text{Hz}$, 8.1Hz , 1H), 2.3 (s, 3H)

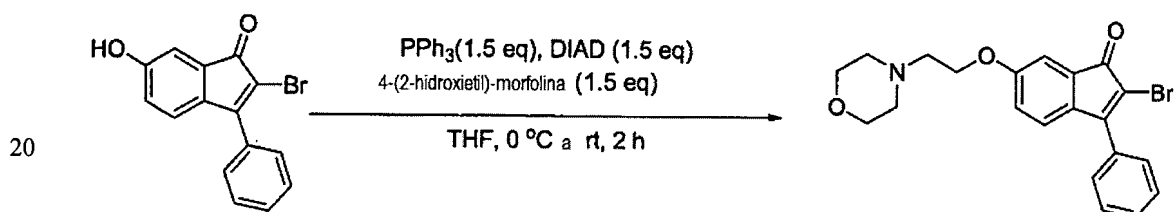
Etapa 5. 2-Bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona



Acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo (24 g, 70.0 mmol) obtenido en la Etapa 4 se colocó en un matraz y se disolvió en MeOH (350 mL). La solución se cargó con K_2CO_3 (11.64 g, 1.2 ac) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado (19.5 g, 93%).

15 ^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.6 (m, 5H), 7.0 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.9 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.7 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.0Hz , 1H)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona



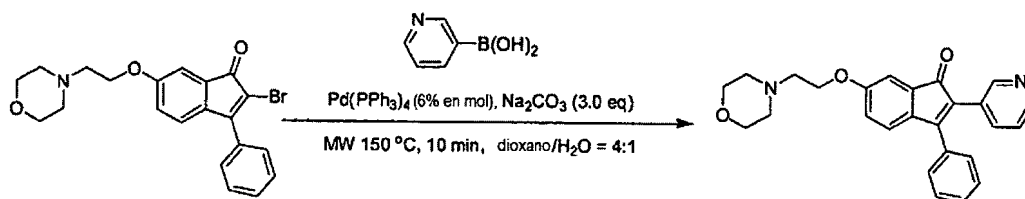
Un matraz se cargó con 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona (3.0g, 10.0 mmol) obtenida en la Etapa 5, PPh_3 (3.93 g, 1.5 ac), 4-(2-hidroxietil)morfolina (1.8 mL, 1.5eq) y THF (33 mL, 0.3M). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y

25

se adicionó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2.9 mL, 1.5eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se dejó incrementar a temperatura ambiente. Después de que se agitó durante 2 h, la solución se concentró mediante evaporación giratoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 4:1) para proporcionar el producto deseado (3.2 g, 78%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.64 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1Hz, 2.5Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.7Hz, 4H), 2.80 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.7Hz, 4H)

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona



A un frasquito de reacción de microondas, 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona (1.0 g, 2.5 mmol) obtenida en la Etapa 6, se cargaron secuencialmente ácido 3-piridinilborónico (470 mg, 3.8 mmol, 1.5 eq), Pd(PPh₃)₄ (180 mg, 6% en mol), Na₂CO₃ (800 mg, 3.0 eq) y dioxano/H₂O (4:1, 5 mL). El frasquito de reacción se colocó

5 en un reactor de microondas y se irradió a 150°C durante 20 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite mientras que se enjuaga con EtOAc y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 1:1) para proporcionar el producto deseado (640 mg, 64%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.44 (dd, J= 0.9, 4.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 10 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.83 (t, J= 5.5, 2H), 2.60 (t, J= 4.5 Hz, 4H)

Etapa 8. Sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-15 2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

6-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (500 mg, 1.21 mmol) obtenida en la Etapa 7 se colocó en un matraz y se disolvió en CH₂Cl₂ (4.0 mL). A la solución resultante se adicionó HCl 1.0M en éter dietílico 20 (1.21 mL, 1 eq). Los solventes se removieron mediante evaporación giratoria bajo presión reducida para dar el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.5-8.4 (2H, m), 7.67 (1H, d, J= 7.5Hz), 7.6 (1H, dt, J= 1.8Hz, 7.9Hz), 7.45-7.36 (5H, 25 m), 7.2 (1H, s), 7.1 (1H, d, J= 8.0Hz), 6.85 (1H, dd, J =

5.7Hz, 6.8Hz), 4.6 (2H, s), 4.1 (4H, s), 4.0 (2H, s), 3.2 (4H, s)

Ejemplo 2. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

5 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (13%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.44-7.39 (3H, m), 7.37-10 7.36 (2H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.04-6.96 (3H, m). 6.86 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.3Hz, 2.6Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 3.86 (3H, s), 3.75 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.5Hz)

Ejemplo 3. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con EtOAc para obtener el compuesto del20 título (75%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.54 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.1Hz). 7.68 (1H, dt, *J* = 7.1Hz, 1.3Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.4Hz), 7.44-7.40 (5H, m), 7.25 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.11 (1H,25 d, *J* = 8.1Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.19 (2H, t, *J*

= 5.6Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.6Hz), 2.61 (2H, t, J = 5.6Hz)

Ejemplo 4. Síntesis de 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)benzamida

5 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-carbamoilfenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con EtOAc para obtener el compuesto del título (36%).

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.69 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.42-7.30 (7H, m), 7.36-7.30 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 0.75Hz). 7.06 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.1Hz, 1.8Hz), 6.00 (2H, NH_2 , J = 79Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.4Hz), 2.82 (2H, t, J = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, J = 4.4Hz)

Ejemplo 5. Síntesis de 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)benzonitrilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3-cianofenilborónico (1.2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4% en mol), Na_2CO_3 (2.4 eq) y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67%).

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.51 (t, 1H,

$J = 1.3\text{Hz}$), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.06 (s, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.83 (dd, 1H, $J = 8.1$, 2.4Hz), 4.16 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.74 (t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.82 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (t, 4H, $J = 4.7\text{Hz}$)

5 **Ejemplo 6. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-metoxi-5-piridinilborónico (1.2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd(PPh₃)₄ (4% en mol), Na₂CO₃ (2.4 eq) y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (85%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.09 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.48-7.36 (m, 6H), 7.18 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.1$, 2.4Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.15 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.90 (2, 3H), 3.74 (t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.81 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.58 (t, 4H, $J = 4.6\text{Hz}$)

20 **Ejemplo 7. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 5-pirimidinilborónico (1.2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd(PPh₃)₄ (4% en mol), Na₂CO₃ (2.4 eq) y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice

(EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (70%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.1, 2.3Hz), 4.17 (t, 2H, J = 5.6Hz), 3.75 (t, 4H, J = 4.5Hz), 2.83 (t, 2H, J = 5.6Hz), 2.59 (t, 4H, J = 4.6Hz)

Ejemplo 8. Síntesis de 6-(2-morfolmoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-piridinilborónico (1.2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, Pd(PPh₃)₄ (4% en mol), Na₂CO₃ (2.4 eq) y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (62%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.47 (d, 2H, J = 5.6Hz), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.16 (d, 2H, J = 5.6Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 5.9, 2.1Hz), 4.17 (t, 2H, J = 5.6Hz), 3.74 (t, 4H, J = 4.5Hz), 2.83 (t, 2H, J = 5.6Hz), 2.59 (t, 4H, J = 4.5Hz)

Ejemplo 9. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de ácido 2-fluoro-5-piridinilborónico (1.2 eq) en lugar de ácido 3-piridinilborónico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4% en mol), Na_2CO_3 (2.4 eq) y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (95%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.06 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.72 (td, 1H, J = 8.4, 2.4Hz), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.1Hz), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 5.7Hz), 3.75 (t, 4H, J = 4.5Hz), 2.83 (t, 2H, J = 5.7Hz), 2.59 (t, 4H, J = 4.8Hz)

Ejemplo 10. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)-fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-bifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con CH_3CN para obtener el compuesto del título (88%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.57 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.44-7.32 (10H, m), 7.33 (3H, d, J = 7.8Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, J = 5.6Hz), 2.60 (4H, t, J = 4.7Hz)

Ejemplo 11. Síntesis de 6-(2-morfolmoetoxi)-3-fenil-2-olil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con CH₃CN para obtener el compuesto del título (14%).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.42-7.36 (5H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 7.09 (2H, d, *J* = 7.8Hz). 7.02 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.2Hz), 2.81 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.31 (3H, 10 s).

Ejemplo 12. Síntesis de 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)benzonitrilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-cianofenil- 15 borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (4%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.52 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.46-7.44 (3H, m), 7.37-7.30 (4H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.74 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz) 20

Ejemplo 13. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-(trifluoro- 25

metil)-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con CH₃CN para obtener el compuesto del título (14%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.50 (2H, d, *J* = 8.1Hz),
 5 7.45-7.42 (3H, m), 7.38-7.34 (4H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 2.4Hz). 7.06 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz)

Ejemplo 14. Síntesis de N-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-2-il)fenil)acetamida

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3-(acetamido)-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (27%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.64 (1H, d, *J* = 8.7Hz),
 15 7.42-7.35 (5H, m), 7.35 (1H, s, NH), 7.23 (1H, s). 7.18 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.84-6.79 (2H, m), 4.16 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz),
 20 2.12 (3H, s)

Ejemplo 15. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-isoquinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener

el compuesto del título (36%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.18 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.97 (1H, q, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.70-7.49 (4H, m), 7.33-7.13 (6H, m), 6.91-6.80 (1H, m), 4.19 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.76 (4H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.60 (4H, t, $J = 4.5\text{Hz}$)

Ejemplo 16. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(naftalen-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-naftilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (64%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.91 (1H, s), 7.76 (2H, dt, $J = 6.2\text{Hz}$, 3.2Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.47-7.39 (7H, m), 7.23 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 2.4Hz), 4.17 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.60 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

Ejemplo 17. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-fluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (80%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.44-7.40 (3H, m), 7.38-7.35 (2H, m), 7.26-7.20 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$).

6.95 (2H, dt, $J = 7.8\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 3.50 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

5 **Ejemplo 18. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es
10 recristalizado con CH_3CN para obtener el compuesto del título (11%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.45-7.43 (3H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, ddd, $J = 7.8\text{Hz}, 1.7\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J =$
15 2.1Hz), 6.98-6.96 (1H, s), 6.81 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

Ejemplo 19. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es recristalizado con CH_3CN para obtener el compuesto del título (25%).

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 (5H, m), 7.19 (1H, d,

$J = 2.4\text{Hz}$), 7.07-7.01 (2H, m), 6.95-6.89 (2H, m). 6.80 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.15 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.74 (4H, t $J = 4.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.59 (4H, t $J = 4.7\text{Hz}$), 2.23 (3H, s)

5 **Ejemplo 20. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-amino-fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 3-aminofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es
10 recristalizado con EtOAc/hexanos para obtener el compuesto del título (49%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 (5H, m), 7.19 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.01 (2H, dt, $J = 8.2\text{Hz}$, 1.3Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 6.64 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 6.58-6.55 (1H, m),
15 4.15 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

Ejemplo 21. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
20 repitió excepto por la utilización de ácido 4-fenoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (28%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 (5H, m), 7.33 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.23-7.19 (3H, m), 7.11 (1H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.04-
25 7.00 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.825-6.79 (1H, m),

4.16 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$)

Ejemplo 22. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

5 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (94%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 (5H, m), 7.19 (3H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.79 (3H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.74 (4H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$)

Ejemplo 23. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

15 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 4-clorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos 1:1) para obtener el compuesto del
20 título (38%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.43-7.35 (5H, m), 7.24-7.16 (5H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.15 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

25 **Ejemplo 24. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluoro-**

fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(4-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-fluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído para obtener el compuesto del título (99%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.8 (1H, s, OH), 8.0 (2H, dd, $J = 5.7\text{Hz}$, 8.7Hz), 7.8 (2H, q, $J = 18.2\text{Hz}$), 7.6 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.4 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.3 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.0 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 2.1Hz)

Etapa 2. 3-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona, que es agitada durante 5 días y remover TFA mediante evaporación giratoria para obtener el compuesto del título (47%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 10.2 (1H, s, OH), 7.09-6.95 (7H, m), 4.5 (1H, dd, $J = 3.3\text{Hz}$, 7.8Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 19.2Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 3.3\text{Hz}$, 19.2Hz)

Etapa 3. Acetato de 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que es agitada durante 2 h para obtener el
5 compuesto del título (99%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.43-7.38 (2H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 7.14 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$, 7.8Hz), 4.7 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 3.8Hz), 3.3 (1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 19.1Hz), 2.7 (1H, dd, $J = 3.9\text{Hz}$, 19.1Hz), 2.3 (3H, s)

10 Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo obtenido en la
15 Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es calentado a reflujo durante 5 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (99%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.82-7.78 (1H, m), 7.5 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 20.1Hz), 7.5-7.4 (1H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.3 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.21-7.20 (1H, m), 2.3 (3H, s)

Etapa 5. 2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-
25 (4-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4

como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que es agitado durante 7 h para obtener el compuesto del título (45%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 10.2 (1H, s, OH), 7.8-7.7(1H, m), 7.4 (2H, t, J = 8.9Hz), 7.0 (2H, dd, J = 5.0Hz, 11Hz), 6.8 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.0Hz)

Etapla 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100%) para obtener el compuesto del título (80%).

Etapla 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (52%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.47-8.40 (2H, m), 7.63(1H,

dt, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 7.39-7.35(2H, m), 7.28-7.21(2H, m), 7.13(2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.05(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.84(1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 2.4 Hz), 4.17(2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.75(4H, t, $J = 4.7$ Hz), 2.82(2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.59(4H, t, $J = 4.6$ Hz)

5 **Ejemplo 25. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6
10 del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto
15 del título (96%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.07 (1H, s), 8.63 (2H, s), 7.41-7.37 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$). 7.21-7.15 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) 6.87 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 4.1 1 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.83 (2H,
20 t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

Ejemplo 26. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6
25

del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (81%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.38-7.34 (2H, m), 7.20 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.17-7.00 (5H, m), 6.97-6.91 (1H, m), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.0Hz, 8.0Hz), 4.16 (2H, t, *J* = 5.7Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.6Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.6Hz)

Ejemplo 27. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 24 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título (57%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.53 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.39-7.34 (4H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.13 (2H, t, *J* = 8.5Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.4Hz,

8.1Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.76 (4H, t, $J = 4.6\text{Hz}$),
2.83 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.60 (4H, t, $J = 4.6\text{Hz}$)

Ejemplo 28. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

5 Etapa 1. (E)-3-(4-Clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-clorobenzaldehído (1eq) como un material de partida en lugar de benzaldehído y
10 que es agitado durante 36 h para obtener el compuesto del título (99%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.9 (2H, d, $J = 11.1\text{Hz}$), 7.8 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$), 7.7 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 7.7 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.5 (2H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 7.5 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.3
15 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.1 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 2.5Hz)

Etapa 2. 3-(4-Clorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi-fenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como
20 un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que es agitada durante 4 días para obtener el compuesto del título (48%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 9.9 (1H, s, OH), 7.4 (2H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 6.7Hz), 7.2 (2H, dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 14.8Hz), 7.09-
25 7.08 (2H, m), 7.0 (1H, t, $J = 1.4\text{Hz}$), 4.6 (1H, dd, $J = 3.4\text{Hz}$,

7.9Hz), 3.2 (1H, dd, $J = 6.7\text{Hz}$, 17.6Hz), 2.5 (1H, dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 16.5Hz)

Etapa 3. Acetato de 1-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

5 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que es agitada durante 1.5 h para obtener
10 el compuesto del título (99%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.4 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.4 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.4 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.31-7.27 (1H, m), 7.26-7.21 (2H, m), 4.7 (1H, dd, $J = 3.8\text{Hz}$, 8.0Hz), 3.3 (1H, dd, $J = 21\text{Hz}$, 5.7Hz) 2.66 (1H, dd, $J = 2.3\text{Hz}$, 21Hz)

15 Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la
20 Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que es calentado a reflujo durante 9 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (49%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.7 (4H, dd, $J = 8.9\text{Hz}$,
25 16.7Hz), 7.41-7.39 (1H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 7.3 (3H, s)

Etapa 5. 2-Bromo-3-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4
5 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que es agitado durante 7 h para obtener el compuesto del título (57%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 10.3 (1H, s, OH), 7.72-7.65 (4H, m), 7.0 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.0 (1H, d, *J* = 2.3Hz), 6.8
10 (1H, dd, *J* = 2.4Hz, 8.0Hz)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como
15 un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 100%) para obtener el compuesto del título (67%).

20 Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6
25 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-

2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.47 (1H, dd, *J* = 4.9Hz, 1.7Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 7.63 (1H, dt, *J* = 8.0Hz, 1.8Hz), 7.43-7.39 (2H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 7.24-7.21 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.16 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.74 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 2.82 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.6Hz)

10 **Ejemplo 29. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden- 1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluoro-fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el
20 compuesto del título (43%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.44-7.41 (2H, m), 7.32-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.14-6.99 (3H, m), 6.95-6.83 (1H, m), 6.82 (1H, dd, *J* = 2.0Hz, 7.7Hz), 4.16 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.74 (4H, t, *J* = 4.7Hz) 2.82 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz)

Ejemplo 30. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinil-borónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (71%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.07 (1H, s), 8.63 (2H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.1Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.6Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.6Hz) 2.66 (4H, t, J = 6.1Hz)

Ejemplo 31. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-clorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 4-(trifluoro-metil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa

(CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (14%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.53 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.43-7.40 (2H, m), 7.30-7.29 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.2Hz). 7.03 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.4Hz, 5 8.1Hz), 4.17 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.82 (2H, t, J = 5.6Hz) 2.59 (4H, t, J = 4.7Hz)

Ejemplo 32. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(4-(Trifluorometil)fenil)-1-(3-hidroxifenil)-
10 prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(trifluorometil)-benzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que es agitado durante 28 h para obtener el
15 compuesto del título (99%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.1 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.0 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.8 (2H, d, J = 10.5Hz), 7.8 (1H, d, J = 17.9Hz), 7.67-7.64 (1H, m), 7.5 (1H, t, J = 2.0Hz), 7.4 (1H, t, J = 5.3Hz), 7.1-7.0 (1H, m)

20 Etapa 2. 3-(4-(Trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-6-hidroxi-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la
25 Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-

hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que es agitada durante 5 días para obtener el compuesto del título (38%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.7 (2H, d, J = 14.8Hz), 7.4 (2H, d, J = 16.1Hz), 7.1 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.0-6.1 (1H, m),
5 4.6 (1H, dd, J = 3.4Hz, 7.9Hz), 3.2 (1H, dd, J = 6.7Hz, 17.6Hz), 2.5 (1H, dd, J = 2.8Hz, 16.5Hz)

Etapla 3. Acetato de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 3-(4-(trifluorometil)-fenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona y que es agitada durante 3 h para obtener el compuesto del título (99%).

15 ^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.7 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.5-7.4 (4H, m), 7.3 (1H, d, J = 8.2Hz), 4.8 (1H, dd, J = 3.7Hz, 7.9Hz), 3.3 (1H, dd, J = 8.0Hz, 3.7Hz), 2.7 (1H, dd, J = 3.8Hz, 19Hz)

20 Etapla 4. Acetato de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(4-(trifluoro-metil)fenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo
obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar
25 de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que

es calentado a reflujo durante 6 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (67%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.0 (4H, dd, J = 8.3Hz, 22.8Hz), 7.43-7.42 (1H, m), 7.26-7.22 (2H, m), 2.1 (3H, s)

Etapa 5. 2-Bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-(4-(trifluoro-metil)fenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es agitado durante 7 h para obtener el compuesto del título (67%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 10.3 (1H, s, OH), 7.9 (4H, dd, J = 8.4Hz, 16.7Hz), 7.0-6.9 (2H, m), 6.8 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.3Hz)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 4:1) para obtener el compuesto del título (52%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.79 (4H, q, J = 7.6Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.14 (2H, t, J = 5.7Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.7Hz), 2.58 (4H, t, J = 4.7Hz)

5 Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona obtenida en
10 la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (75%).

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.48 (2H, d, J = 3.6Hz), 8.38 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.64 (1H, td, J = 2.0Hz, 7.9Hz), 7.50 (2H, t, J = 8.1Hz), 7.25 (2H, dd, J = 3.5Hz, 8.3Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.17 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.7 (4H, t, J =
20 4.7Hz), 2.8 (2H, t, J = 5.7Hz), 2.59 (4H, t, J = 4.7Hz)

Ejemplo 33. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona obtenida en
25

la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (40%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.71 (2H, d, *J* = 8.1Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.7Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.2Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 2.4Hz). 7.00 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.83 (2H, t, *J* = 5.6Hz) 2.60 (4H, t, *J* = 4.6Hz)

Ejemplo 34. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (31%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.71 (2H, d, *J* = 8.1Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.0Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.3Hz), 7.11-7.00

(2H, m). 6.96 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.94-7.87 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

5 **Ejemplo 35. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona obtenida en
10 la Etapa 6 del Ejemplo 32 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del
15 título (25%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.08 (1H, s), 8.62 (2H, s), 7.75 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$). 7.02 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$) 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)
20

Ejemplo 36. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. (E)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 3,5-difluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que es agitado durante 22 h para obtener el compuesto del título (80%).

5 ¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 9.8 (1H, s, OH), 8.0 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.73-7.65 (3H, m), 7.5-7.3 (3H, m), 7.2-7.0 (2H, m)

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(3,5-difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que es agitada durante
15 5 días para obtener el compuesto del título (99%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 9.9 (1H, s, OH), 7.11-7.05 (3H, m), 7.0 (1H, dd, J = 1.8Hz, 14.8Hz), 6.9 (2H, m), 4.6 (1H, dd, J = 3.6Hz, 7.8Hz), 3.2 (1H, dd, J = 19Hz, 7.8Hz), 2.6 (1H, dd, J = 3.8Hz, 19Hz),

20 Etapa 3. Acetato de 1-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo

 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como
25 un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-

fenilinden-1-ona y que es agitada durante 2 h para obtener el compuesto del título (83%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.43-7.40 (2H, m), 7.3 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.2-7.1 (1H, m), 7.0 (2H, dd, J = 7.2Hz, 5.4Hz), 4.7 (1H, dd, J = 6.6Hz, 5.5Hz), 3.2 (1H, dd, J = 5.4Hz, 16.5Hz), 2.8 (1H, dd, J = 4.1Hz, 19.1Hz), 2.3 (3H, s)

Etapla 4. Acetato de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(3,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es calentado a reflujo durante 2 h bajo irradiación de lámpara de tungsteno (375W) para obtener el compuesto del título (67%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.56-7.41 (4H, m), 7.26-7.24 (2H, m), 2.3 (3H, s)

Etapla 5. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es agitado durante 2.5 h para obtener el compuesto del título (64%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 7.53-7.45 (1H, m), 7.42-7.35 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.8 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-
5 1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona (700 mg, 2.1 mmol) obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar
10 de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.22-7.15 (3H, m), 7.01
15 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.01-6.94 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.83 (2H, t, J = 5.6Hz), 2.60 (4H, t, J = 4.7Hz)

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es
25 purificada mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 7:3) para

obtener el compuesto del título (40%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.5 (1H, dd, J = 1.5Hz, 4.8Hz), 8.4 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.66-7.64 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.23 (2H, d, J = 2.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1Hz),
5 6.91-6.84 (3H, m), 4.17 (2H, t, J = 5.7Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7Hz), 2.83 (2H, t, J = 5.7Hz), 2.59 (4H, t, J = 4.7Hz)

Etapla 8. Sal de clorhidrato de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (500 mg, 1.21 mmol) obtenida en la Etapa 7 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento
15 cuantitativo.

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, J = 1.7, 8.0Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.63 (1H, td, J = 2.0, 8.4Hz), 7.43-7.41 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.18 (3H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.1Hz), 4.52 (2H, br s),
20 s), 3.96 (2H, br s), 3.83 (2H, br s), 3.57 (2H, br s), 3.49 (2H, br s), 3.23 (2H, br s)

Ejemplo 37. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
25 repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-

bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinil-borónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:2) para obtener el compuesto del título (55%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.55 (2H, d, *J* = 8.2Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.0Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.1Hz). 6.93-6.84 (4H, m), 4.17 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.83 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.59 (4H, t, *J* = 4.7Hz)

Ejemplo 38. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinil-borónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (47%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.21 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.14-7.06 (2H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.96-6.90 (2H, m). 6.89 (1H, d, *J* = 1.8Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 6.84

(1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.16 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$) 2.82 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$)

Ejemplo 39. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (36%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.10 (1H, s), 8.64 (2H, s), 7.25 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.00-6.87 (4H, m). 4.17 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J = 4.6\text{Hz}$)

Ejemplo 40. Síntesis de diyoduro de 4-metil-4-(2-{[2-(1-metilpiridin-1-ilo-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}-etil)morfolin-4-ilo

A una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (40 mg, 0.097 mmol) obtenida en la Etapa 7 del Ejemplo 1 en CH_2Cl_2 (0.5 mL) se adicionó MeI (60 μL , 0.96 mmol, 10 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. El precipitado se recolectó mediante un

embudo Buchner, se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 mL) y luego se secó bajo un alto vacío para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 59%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.91 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.09-7.99 (2H, m), 7.62 - 7.46 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.2Hz), 4.66-4.60 (2H, m), 4.33 (3H, s), 3.99-3.96 (m, 6H), 3.60 - 3.53 (4H, m), 3.28 (3H, s)

Ejemplo 41. Síntesis de yoduro de 1-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)-etoxi]-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il}piridin-1-io

El licor madre recolectado en el Ejemplo 40 se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 17%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.29 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.77 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.89 -7.78 (1H, m), 7.56 (5H, s), 7.25 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.8Hz, 8.1Hz), 4.61 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 5.5Hz), 3.75 (4H, d, J = 4.4Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.5Hz), 2.59 (t, J = 4.3 Hz, 4H).

Ejemplo 42. Síntesis de 4-oxido-4-(2-{[1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io

A una solución de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (100 mg, 0.24 mmol) obtenida en la Etapa 7 del Ejemplo 1 en CH_2Cl_2 (2 mL) a 10°C se adicionó

MCPBA (21 mg, 1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El
5 residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MC/MeOH/NH₄OH = 92:7:1) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 13%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.38-8.34 (2H, m), 7.56 (1H, td, *J* = 1.9Hz, 8.0Hz), 7.37-7.27 (5H, m), 7.14 (2H, dd, *J* = 5.0Hz, 7.4Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.67 (4H, t, *J* = 4.7Hz), 2.75 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.52 (4H, t, *J* = 4.7Hz)

**Ejemplo 43. Síntesis de 4-oxido-4-(2-{[2-(1-oxidopiridin-1-
io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io**

15 Durante la cromatografía en columna de gel de sílice en el Ejemplo 42, el compuesto del título se obtuvo como un producto menor (7 mg, 7%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.44 (1H, dd, *J* = 1.6Hz, 4.8Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 1.5Hz), 7.59 (1H, dt, *J* = 1.8Hz, 7.9Hz), 7.51-7.33 (6H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 2.2Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.07 (1H, ddt, *J* = 2.3Hz, 7.0Hz), 4.67 (2H, t, *J* = 4.4Hz), 4.16 (2H, t, *J* = 11Hz), 3.66 (2H, d, *J* = 12Hz), 3.58 (2H, t, *J* = 4.4Hz), 3.48 (2H, dt, *J* = 12Hz, 3.1Hz), 2.89 (2H, d, *J* = 11 Hz)

25 **Ejemplo 44. Síntesis de 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-**

1H-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

Etapa 1. 6-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es recristalizada con EtOAc para dar el compuesto del título (34%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.4 (1H, dd, J = 2.5Hz, 6.2Hz), 8.2 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.29 (5H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 6.7 (1H, dd, J = 2.2Hz, 7.9Hz)

Etapa 2. 4-(2-(1-Oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 19 h, y que es recristalizada con EtOAc para dar el compuesto del título (51%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.45 (1H, dd, J = 4.8Hz, 1.5Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.64 (1H, td, J = 1.5Hz, 7.8Hz), 7.44-7.35 (5H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.1Hz, 8.1Hz), 4.16 (2H, t, J =

5.6Hz), 3.46 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$),
2.53 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 1.47 (9H, s)

Ejemplo 45. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-

5 **il)-1H-inden-1-ona**

Etapas 1. 2-Bromo-6-[2-(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-
3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-((4-metilsulfonil)-
10 piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-
morfolina, que es agitada durante 6 h y que es purificada
mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc
hexanos = 1:2) para obtener el compuesto del título (81%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.65-7.53 (5H, m), 7.2 (1H,
15 d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J =$
2.4Hz, 8.1Hz), 4.12 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.28 (4H, t, $J =$
4.9Hz), 2.87 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.8 (3H, s), 2.7 (4H, t, $J =$
4.9Hz)

Etapas 2. 6-[2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-
20 fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-[2-(4-metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-1H-inden-1-ona
obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar
25 de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que

es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (70%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.5 (1H, dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz), 8.4 (1H, d, *J* = 1.5Hz), 7.6 (1H, td, *J* = 1.5Hz, 7.8Hz), 7.44-7.35 (5H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 7.1 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.8 (1H, dd, *J* = 2.1Hz, 8.1Hz), 4.2 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.4 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 2.8 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.5 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 1.5 (9H, s)

10 Etapa 3. Sal de clorhidrato de 6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (D₂O, 300MHz) δ 8.44-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, 6.3 Hz), 7.44-7.34 (3H, m), 7.31-7.28 (2H, m), 7.11-7.09 (2H, m), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, 2.4 Hz), 4.31 (2H, t, *J* = 4.35 Hz), 3.57 (2H, t, *J* = 4.65 Hz), 3.46 (8H, m), 2.95 (3H, s)

Ejemplo 46. Síntesis de 6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.38 mmol, 200 mg) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 44 en CH₂Cl₂ (0.3M) se adicionó TFA (20 eq). La mezcla
 5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución se basificó a pH 9 por la adición de NaOH 3N. La mezcla se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice
 10 (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (75%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50-8.41 (2H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 7.3Hz), 7.44-7.37 (5H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 7.07 (1H, dd, *J* = 2.8Hz, 8.2Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.9Hz, 7.8Hz),
 15 4.15 (2H, d, *J* = 20Hz), 2.94 (2H, d, *J* = 7.6Hz), 2.83 (2H, d, *J* = 7.6Hz), 2.69-2.53 (6H, m), 2.04 (1H, s)

Ejemplo 47. Síntesis de 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-
 20 etoxi]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 32 como un material de partida en
 25 lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-((4-

metilsulfonil)-piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que es agitada durante 4 días y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del
5 título (36%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.71 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.4Hz),
10 3.29 (4H, t, J = 4.9Hz), 2.89 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.79 (3H, s), 2.72 (4H, t, J = 4.9Hz)

Etapla 2. 6-[2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-(trifluorometil)fenil]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
15 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en
20 lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH_3CN H_2O = 7:3) para obtener el compuesto del título (21%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.71 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.1Hz),
25

6.84 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$),
3.29 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.79 (3H,
s), 2.72 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$)

Ejemplo 48. Síntesis de 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 47 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el compuesto del título (49%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.72 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.03 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93-6.87 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.29 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 2.71 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$)

Ejemplo 49. Síntesis de 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-[2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 47 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-
5 2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (14%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.62 (2H, s),
10 7.75 (2H, d, *J* = 8.1Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.1Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.17 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 3.29 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 2.80 (3H, s), 2.72 (4H, t, *J* = 4.8Hz)

15 **Ejemplo 50. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona**

Etapa 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxil-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-((4-metilsulfonil)-
25 piperazin-1-il)-etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-

morfolina, que es agitada durante 4 días y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título (52%).

5 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.21-7.17 (4H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 6.98 (2H, td, J = 8.0Hz, 2.4Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.28 (4H, t, J = 4.8Hz), 2.87 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.79 (3H, s), 2.70 (4H, t, J = 4.8Hz)

10 Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-
15 difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la
20 HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ = 7:3) para obtener el compuesto del título (69%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.55 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.90-6.83 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 5.4Hz),
25 3.29 (4H, t, J = 4.8Hz), 2.89 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.79 (3H,

s), 2.72 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$)

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)-1*H*-inden-1-ona

5 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-10 2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 51. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

15 Etapa 1. 2-(3,4-Difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-20 1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 50 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) para obtener el 25 compuesto del título (57%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.21 (1H, d, J = 2.3Hz),
7.14-7.03 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.96-6.87 (4H,
m), 6.83 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.4Hz),
3.28 (4H, t, J = 4.8Hz), 2.88 (2H, t, J = 5.4Hz), 2.79 (3H,
5 s), 2.71 (4H, t, J = 4.8Hz)

Etapla 2. Sal de clorhidrato de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del
15 título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 52. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

Etapla 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-
20 piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 50 como un
25 material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-

3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 5-pirimidinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (34%).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.11 (1H, s), 8.64 (2H, s), 7.25 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.94-6.86 (4H, m), 4.17 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 3.29 (4H, t, *J* = 4.9Hz), 2.9 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 2.80 (3H, s), 2.73 (4H, t, *J* = 4.9Hz)
Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-
10 inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de
15 partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 53. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona
20

Etapa 1. 2-Bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-
25

clorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 28 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-((4-metilsulfonil)-piperazin-1-il)etan-1-ol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-
5 morfolina, que es agitada durante 20 h y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:3) para obtener el compuesto del título (44%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.57 (4H, q, *J* = 12.2Hz),
10 7.20 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.78 (1H, dd, *J* = 8.3Hz, 2.3Hz), 4.12 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 3.28 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 2.87 (2H, t, *J* = 5.4Hz), 2.79 (3H, s), 2.70 (4H, t, *J* = 4.8Hz)

Etapa 2. 3-(4-Clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-
15 (metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de
20 partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (50%).

25 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.43 (2H, d, *J* = 8.7Hz),

7.31 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.15-6.99 (3H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 2.4Hz), 4.15 (2H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.29 (4H, t, $J = 15.4\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.80 (3H, s), 2.72 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$)

5 Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(4-clorofenil)-2-
10 (3,4-difluoro-fenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

15 **Ejemplo 54. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidm-5-il)-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(4-Clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 53 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-
25 3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 5-pirimidinilborónico en lugar

de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O = 7:3) para obtener el compuesto del título (50%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.08 (1H, s), 8.63 (2H, s),
5 7.46 (2H, d, *J* = 8.7Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.5Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 2.3Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 6.86 (2H, dd, *J* = 2.5Hz, 8.1Hz), 4.16 (2H, t, *J* = 4.8Hz), 3.29 (4H, t, *J* = 5.4Hz), 2.89 (2H, t, *J* = 4.8Hz), 2.79 (3H, s), 2.72 (4H, t, *J* = 5.4Hz)

10 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(4-clorofenil)-6-(2-
15 (4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

20 **Ejemplo 55. Síntesis de 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo**

Etapa 1. 6-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-6-hidroxi-3-
25 fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 5

como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es recristalizada con EtOAc para obtener el compuesto del título (34%).

¹H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.4 (1H, dd, *J* = 2.5Hz, 6.2Hz), 8.2 (1H, d, *J* = 1.6Hz), 7.55-7.51 (1H, m), 7.44-7.29 (5H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 6.7 (1H, dd, *J* = 2.2Hz, 7.9Hz)

Etapas 2. 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 19 h, y que es recristalizada con EtOAc para obtener el compuesto del título (45%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.45 (1H, dd, *J* = 1.6Hz, 4.9Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 1.4Hz), 7.64 (1H, td, *J* = 2.0Hz, 8.0Hz), 7.44-7.37 (5H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 7.06 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 2.4Hz, 8.1Hz), 4.08 (2H, t, *J* = 6.3Hz), 3.45 (4H, t, *J* = 5.0Hz), 2.53 (2H, t, *J* = 7.2Hz), 2.41 (4H, t, *J* = 5.0Hz), 2.02 (2H, t, *J* = 8.7Hz), 1.46 (9H, s).

Ejemplo 56. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-(dimetil-amino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 55 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(dimetilamino)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina y que es recristalizada con EtOAc para obtener el compuesto del título (45%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.42 (2H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.44-7.38 (5H, m), 7.22 (2H, d, J = 1.3Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.5Hz, 8.1Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.5Hz), 2.71 (2H, t, J = 5.5Hz), 2.36 (6H, s)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 57. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 6-(3-(Dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-hidroxí-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 55 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-
5 hidroxí-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 3-(dimetilamino)propanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 4 días y que es recristalizada con EtOAc para obtener el compuesto del título (30%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.44 (1H, dd, *J* = 1.4Hz, 4.9Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 2.2Hz), 7.64 (1H, td, *J* = 1.7Hz, 9.7Hz), 7.44-7.35 (5H, m), 7.21 (2H, q, *J* = 4.3Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 2.3Hz, 8.02Hz), 4.08 (2H, t, *J* = 6.4Hz), 2.46 (2H, t, *J* = 7.2Hz), 2.26 (6H, s), 1.98 (2H, t, *J* = 7.0Hz)

15 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(3-(dimetilamino)-propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en
20 la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

**Ejemplo 58. Síntesis de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato
25 de *ter*-butilo**

Etapa 1. 4-(2-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 4 días y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:4) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.18-7.16 (3H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.5Hz), 4.13 (1H, t, *J* = 5.6Hz), 3.46 (2H, t, *J* = 5.0Hz), 2.83 (4H, t, *J* = 5.6Hz), 1.47 (9H, s)

Etapa 2. 4-(2-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(2-(2-bromo-3-(3,5-difluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos =

1:2) para obtener el compuesto del título (85%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, *J* = 1.5Hz, 4.8Hz), 8.4 (1H, d, *J* = 2.0Hz), 7.65 (1H, td, *J* = 2.0Hz, 7.9Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 4.1Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.3Hz),
 5 7.02 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.90-6.84 (4H, m), 4.16 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.47 (4H, t, *J* = 4.9Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 2.54 (4H, t, *J* = 4.9Hz), 1.47 (9H, s)

Ejemplo 59. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-

10 **2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona**

Etapas 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa
 15 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)-etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, que es agitada durante 4 días y que es purificada
 20 mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto del título (99%)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.19-7.17 (3H, m), 7.03-6.95 (2H, m), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz), 4.13 (2H, t, *J* = 5.5Hz), 3.28 (4H, t, *J* = 4.8Hz), 2.88 (2H, t, *J* = 5.4Hz),
 25

2.79 (3H, s) 2.71 (4H, t, $J = 4.9\text{Hz}$)

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (79%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 8.4 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.29-7.23 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.89-6.87 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.29 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 2.72 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$)

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en

rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 60. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetil-amino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

5 Etapa 1. 6-(3-(Dimetilamino)propoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa
10 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 3-(dimetilamino)-propanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 4 días y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:1$)
15 para obtener el compuesto del título (86%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.19-7.16 (3H, m), 7.00-6.94 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 2.5Hz), 4.05 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.44 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.98-1.96 (2H, m)

20 Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(3-(dimetil-amino)propoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona
25 obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar

de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) para obtener el compuesto del título (52%).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.49 (1H, dd, *J* = 4.8Hz, 1.6Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 1.8Hz), 7.65 (1H, td, *J* = 1.8Hz, 8.0Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 2.3Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.92-6.82 (4H, m), 4.08 (2H, t, *J* = 6.4Hz), 2.48 (2H, t, *J* = 7.2Hz), 2.27 (6H, s), 2.05-1.96 (2H, m)

10 Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dime-tilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona
15 obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 61. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-
20 **difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-
25 difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa

5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 2:1$) para obtener el compuesto del título
5 (76%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 10.25 (1H, s, OH), 8.41 (1H, dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 4.7Hz), 8.27 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, td, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.39-7.29 (2H, m), 7.10-7.07 (2H, m), 6.97-6.94 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}$, 8.1Hz)

10 Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (0.15 mol, 50 mg) obtenida en la Etapa 1 en CH_3CN se adicionó K_2CO_3 (1.5 eq). Se adicionó 1-
15 (2-bromoetil)benceno (1.5 eq) gota a gota y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título
20 (30%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, d, $J = 3.7\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 7.65 (1H, td, $J = 1.8\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.34-7.20 (8H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.88-6.81 (3H, m), 4.23 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.12 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)

25 Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-

fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la
5 Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 62. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-
10 **inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-
15 6-hidroxil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 61 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxil-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(piridin-2-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 7 días y que es purificada mediante la
20 cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1:4$) para obtener el compuesto del título (45%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.57 (1H, d, $J = 4.6\text{Hz}$),
8.5 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 7.67-7.63 (2H, m),
7.28-7.16 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.88-6.83 (4H,
25 m), 4.43 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.29 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-
5 6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona
obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar
de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-
ona para dar el compuesto del título en rendimiento
cuantitativo.

10 **Ejemplo 63. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

15 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 61 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(piperidin-1-
20 il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 3 h y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 1:4) para obtener el compuesto del título (37%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 1.7Hz), 7.65 (1H, td, *J* = 2.0Hz,
25

7.4Hz), 7.28-7.24 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.90-6.83 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 2.79 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.52 (4H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 1.64-1.59 (4H, m), 1.27-1.25 (2H, m)

5 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona
 10 obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 64. Síntesis de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

Etapa 1. 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A un frasquito de reacción de microondas, 2-bromo-
 20 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (302.7 mg, 0.90 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36, se adicionaron secuencialmente ácido 3-piridinilborónico (165.5 mg, 1.5 eq), Pd(PPh₃)₄ (62.4 mg, 6% en mol), Na₂CO₃ (286.1 mg, 3.0 eq) y dioxano/H₂O (4:1, 5 mL). La mezcla se colocó en un
 25 reactor de microondas y se irradió a 150°C durante 20 min. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se secó sobre MgSO_4 y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El líquido se concentró mediante evaporación giratoria bajo presión reducida. El residuo se disolvió con CH_2Cl_2 y el sólido insoluble se removió por la filtración. La solución se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 76%).

^1H NMR (DMSO, 300MHz) δ 8.41 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 3.6Hz), 6.97-6.93 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m)

Etapas 2. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD y que es agitada durante 19 h para obtener el compuesto del título (85%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, J = 4.65Hz, 1.35Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25-7.22 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 3Hz), 7.02 (1H, d, J =

7.8Hz), 6.91-6.83 (3H, m), 4.09 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3.45 (4H, t, $J = 4.95\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.42 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.04-1.95 (2H, m), 1.47 (9H, s)

Ejemplo 65. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propan-1-ol de *t*-butilo (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD, que es agitada durante 34 h y que es purificada mediante la HPLC preparativa (H_2O al 20%/CH₃CN) para proporcionar 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona, que se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (50% para 2 etapas).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.52 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.65-7.55 (1H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.91-6.85 (3H, m), 4.17 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.52-3.38 (6H, m), 3.11 (2H, m), 2.93-2.85 (5H, m), 2.23 (2H, m)

Ejemplo 66. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-
5 2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

A un matraz de fondo redondo de 10 mL, 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (107.5 mg, 0.19 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 64 y CH₂Cl₂ (2 mL,
10 0.1M) se cargaron. Se adicionó ácido trifluoroacético (0.6 mL, 40.0 eq) gota a gota durante 5 min a 0°C. Después de que es agitada durante 2 h, la mezcla se enfrió rápidamente con H₂O y se lavó con CH₂Cl₂. La capa acuosa se basificó a pH 9 con una solución de NaOH al 15% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los
15 extractos se concentraron in vacuo para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 93%).

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se
20 repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (4.7 mg, 0.01 mmol) obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del
25 título (4.7 mg, 93%).

^1H NMR (D_2O , 300MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.3Hz, 5.6Hz), 7.01-6.99 (2H, m), 6.94-6.77 (4H, m), 4.00 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.43 (s, 7H), 3.25 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.12-2.07
5 (2H, m), 1.07-1.02 (3H, m)

Ejemplo 67. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapas 1. 6-(3-(4-Acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona
10

A un matraz de fondo redondo de 10 mL, 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (40 mg, 0.09 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 66 y CH_2Cl_2 (2 mL, 0.05M) se cargaron. Se adicionó
15 piridina (0.01 mL, 1.2 eq) y luego la mezcla se enfrió a 0°C y se trató con anhídrido acético (0.01 mL, 1.2 eq). Después de que es agitada durante 15 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó al ser
20 purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1) y que es purificada mediante la HPLC preparativa (H_2O al 20%/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (25.9 mg, 59%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.51 (1H, dd, J = 5.0Hz, 1.35Hz), 8.40 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.9-7.25 (1H,
25

m), 7.22 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 0.9Hz), 6.91-6.83 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$) 3.64 (2H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J = 4.7\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.49-2.42 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.00 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$)

5 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(3-(4-
10 acetilpiperazin-1-il)-propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (4.7 mg, 0.01 mmol) obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título (24.6 mg, 89%).

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.52 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.31-7.23 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93-6.83 (4H, m), 4.75 (1H, brs) 4.17 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.93 (2H, brs), 3.59 (2H, brs), 3.22 (2H, brs), 2.77 (2H, brs), 2.50 (2H,
20 brs), 2.17 (3H, s), 1.64 (2H, brs)

Ejemplo 68. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)-
25 piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

117

A un matraz de fondo redondo de 10 mL, 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (30 mg, 1.2 eq) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 66 y CH₂Cl₂ (1 mL, 0.05M) se cargaron. Se adicionó trietilamina (0.02 mL, 1.5eq) y luego la mezcla se enfrió a 0°C y se trató con una solución de cloruro de metilsulfonilo (6.2 mg, 0.05 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) durante 5 min. Después de que es agitada durante 3 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) y que es purificada mediante la HPLC preparativa (H₂O al 20%/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (19.8 mg, 68%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, *J* = 4.6Hz, 1.7Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 0.9Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.24 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.92-6.83 (4H, m), 4.09 (2H, t, *J* = 6.2Hz), 3.27 (4H, t, *J* = 4.5Hz), 2.80 (3H, s), 2.61-2.57 (6H, m), 2.04-1.95 (2H, m)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-

il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.52 (1H, d, J = 4.2Hz), 8.42 (1H, s), 7.71-7.65 (1H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.93-6.83 (4H, m), 4.18 (2H, t, J = 5.1Hz), 3.82 (4H, brs), 3.22 (4H, brs), 2.91 (3H, s), 2.47 (2H, brs), 1.63 (2H, brs)

10 **Ejemplo 69. Síntesis de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo**

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-
15 6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh₃
20 y DIAD y que es agitada durante 13 h para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 66%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, td, J = 4.7Hz, 1.5Hz), 8.40 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.33-7.23 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.95-6.80 (4H, m),
25 4.14-4.01 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 12.2Hz), 1.78-1.68 (5H,

m), 1.46 (9H, s), 1.21 (2H, t, $J = 10.5\text{Hz}$)

Ejemplo 70. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

5 Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 66 se repitió excepto por la utilización de 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)-
10 piperidin-1-carboxi-lato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo 69 como un material de partida en lugar de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxi-lato de ter-butilo y que es agitado durante 30 min para proporcionar el compuesto del
15 título.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, td, $J = 4.9\text{Hz}$, 1.3Hz), 8.40 (1H, s), 7.65 (1H, td, $J = 8.2\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.89-6.82 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.24 (2H, d, $J = 12.6$
20 Hz), 2.74 (2H, t, $J = 11.8\text{Hz}$), 1.85-1.78 (6H, m), 1.39 (2H, q, $J = 10.6\text{Hz}$)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se
25 repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-

6-(2-(pipe-ridin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona
obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar
de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-
ona para dar el compuesto del título (99% para dos etapas).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.69 (2H, s), 8.10 (1H, d,
J = 8.1Hz), 7.73 (1H, t, J = 6.5Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.1Hz),
7.07 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.00 (1H, tt, J = 8.7Hz, 2.0Hz),
6.94-6.86 (3H, m), 4.10 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.55-3.45 (3H,
m), 3.27 (brs, 1H), 2.90 (2H, q, J = 11.8Hz), 2.00-1.96 (2H,
10 m), 1.86-1.75 (5H, m).

**Ejemplo 71. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-
difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-2-piridin-
3-il)-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-
15 (piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

A un matraz de fondo redondo de 10 mL, 3-(3,5-
difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-
1H-inden-1-ona (40.0 mg, 0.09 mmol) obtenida en la Etapa 1
del Ejemplo 70, solución de formaldehído (solución al 37%
20 acuosa, 7.3 mg, 1.0 eq) y CH₂Cl₂ (2 mL, 0.05M) se cargaron. Se
adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (76.3 mg, 4.0 eq) se
y luego la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura
ambiente. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y
NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se
25 concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante la

cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 1:1$) seguido por la HPLC preparativa (H_2O al 20%/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 12%).

5 ¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, m), 8.41 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.29-7.26 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93-6.81 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J = 5.55\text{Hz}$), 3.43 (2H, d, $J = 11.4\text{Hz}$), 2.71 (3H, s), 2.65 (2H, brs), 1.96 (5H, brs) 1.86-1.88 (2H, m)

10 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(1-metilpiridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona
15 obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título (5.5 mg, 99%).

¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.69 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$),
20 7.24 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J = 8.25\text{Hz}$), 6.90 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.55 (5H, t, $J = 1.4\text{Hz}$), 2.79-2.65 (5H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 1.97-1.88 (6H, m)

Ejemplo 72. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-
25

3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 67 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en el
5 Ejemplo 70 como un material de partida en lugar de 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 20 h para dar el compuesto del título (50% para 2 etapas).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.68 (1H, s), 8.63 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 7.81 (1H, t, *J* = 6.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.10-7.00 (2H, m), 6.91-6.85 (3H, m), 4.64 (1H, d, *J* = 11.1Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 5.6Hz), 3.84 (1H, d, *J* = 12.3Hz), 3.07 (1H, t, *J* = 12.45Hz), 2.57 (1H, t, *J* = 11.85Hz), 2.11 (3H, s), 1.80 (6H, brs), 1.26-1.19 (2H, m)

15 **Ejemplo 73. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento del Ejemplo 68 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la
20 Etapa 1 del Ejemplo 70 como un material de partida en lugar de 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 18 h para dar 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)-etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona, que
25

se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (62% para 2 etapas).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.64 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.75-7.68 (1H, m), 7.27-7.25 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.90-6.81 (3H, m), 4.10 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.83 (2H, d, $J = 12.0\text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 2.68 (1H, t, $J = 11.0\text{ Hz}$), 1.81-1.79 (6H, m), 1.44-1.31 (2H, m)

Ejemplo 74. Síntesis de sal de clorhidrato de 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-one obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 4-(2-hidroxi-etil)tiomorfolin-1,1-dióxido (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD y que es agitada durante 13 h para proporcionar 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona, que se trató con HCl/dioxano siguiendo el mismo procedimiento en la Etapa 8 del Ejemplo 1 (40% para 2 etapas).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.59-8.57 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H),

7.10-6.88(m, 4H), 4.29 (2H, brs), 3.34 (4H, brs), 3.25 (4H, brs), 3.17 (2H, brs)

Ejemplo 75. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentiloxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

5 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 3-metilbutan-1-
10 ol (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que es agitada durante 4 h y que es purificada mediante la HPLC preparativa (20% H₂O/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (59%).

15 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, J = 4.95Hz, 1.05Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.91-6.82 (4H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.9Hz), 1.89-1.80 (1H, m), 1.70 (2H, q, J = 6.6Hz), 0.98 (6H, d, J = 6.6Hz)

20 **Ejemplo 76. Síntesis de 6-(2-ciclohexiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la
25 Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar

de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-ciclohexil-etanol (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que es agitada durante 48 h y que es purificada mediante la HPLC preparativa (20% H₂O/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (26%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, *J* = 5.0Hz, 1.7Hz), 8.40 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J* = 7.7Hz), 7.28-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.92-6.81 (4H, m), 4.05 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 1.78-1.67 (7H, m), 1.29-1.19 (4H, m), 1.04-0.96 (2H, m)

Ejemplo 77. Síntesis de 6-(2-ciclopentiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-ciclopentil-etanol (2.0eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que es agitada durante 21 h y que es purificada mediante la HPLC preparativa (20% H₂O/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (23%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, *J* = 4.95Hz, 1.65Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 1.5Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.29-

7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.92-6.82 (4H, m), 4.03 (2H, t, $J = 6.75\text{Hz}$), 2.00-1.93 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.68-1.51 (4H, m), 1.23-1.14 (2H, m).

5 **Ejemplo 78. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la
10 Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (2.0 eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh_3 y DIAD, que es agitada durante 17 h y que es purificada mediante la HPLC
15 preparativa (20% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para proporcionar el compuesto del título (33%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.67-7.63 (1H,), 7.29-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$),
20 6.92-6.82 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$), 3.98 (2H, dd, $J = 11.5\text{Hz}$, 4.05Hz), 3.42 (2H, t, $J = 11.85\text{Hz}$), 1.80-1.74 (3H, m), 1.67 (2H, d, $J = 12\text{Hz}$), 1.44-1.31 (2H, m).

Ejemplo 79. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1H-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-hidrox-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 64 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidrox-3-fenil-1H-inden-1-ona, (tetrahydrofuran-2-il)metanol (2.0eq) en lugar de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, utilizando 2 equivalentes de PPh₃ y DIAD, que es agitada durante 17 h y que es purificada mediante la HPLC preparativa (20% H₂O/CH₃CN y H₂O al 30%/CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título (7%).

10 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (1H, dd, J = 4.95Hz, 1.65Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.67-7.63 (1H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.91-6.87 (4H, m), 4.34-4.25 (1H, m), 4.06-4.02 (2H, m), 4.00-3.82 (2H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 2.03-1.93 (2H, m), 1.83-1.74 (1H, m).

15 **Ejemplo 80. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. (E)-3-(2-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se
20 repitió excepto por la utilización de 2-fluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que es agitado durante 4.5 h para obtener el compuesto del título (90%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, J = 15.9Hz),
25 7.62-7.65 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.18

(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.09-7.14 (2H, m)

Etapa 2. 3-(2-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(2-fluorofenil)-
5 1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona, que es agitada durante 16 h para obtener el compuesto del título (83%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 7.19-7.23 (m,
10 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 4.80 (q, 1H), 3.26 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H)

Etapa 3. Acetato de 1-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo

15 El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (85%).

20 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 6.97-7.09 (m, 4H), 4.86 (q, 1H), 3.24 (dd, $J = 19.2\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 19.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

25 El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo y que es calentado a
5 reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (91%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.56 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 7.8Hz, 2.1Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.8Hz, 2.4Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)

10 Etapa 5. 2-Bromo-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-(2-fluoro-fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-
15 oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (93%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.54 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.8Hz, 2.1Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.8Hz, 2.4Hz, 1H)

20 Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2-fluoro-fenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como
25 un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-

1H-inden-1-ona y que es agitada durante 3 h para obtener el compuesto del título (62%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.67 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.1Hz, 1H),
5 6.84 (dd, J = 8.1Hz, 2.1Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.70 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.55 (m, 4H)

Etapla 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 15 min para obtener el compuesto del título (47%).

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, J = 4.8Hz, 1.2Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.59 (m, 4H);

20 MS (m/e, M⁺): 430.48.

Ejemplo 81. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapla 1. (E)-3-(3-Fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 3,5-difluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de benzaldehído y que es agitado durante 4 h para obtener el compuesto del título (91%).

5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4\text{Hz}$ 1H), 7.53 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 2H)

Etapa 2. 3-(3-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de (E)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que es agitada durante 16 h para obtener el compuesto del título (86%).

15 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 6.94 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 4.50 (q, 1H), 3.27 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H)

Etapa 3. Acetato de 1-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo
20

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (92%).
25

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 6.91-6.98 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.55 (q, 1H), 3.27 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 19.5\text{Hz}$, 4.2Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

5 Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo obtenido en la
10 Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es calentado a reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (88%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.57 (m, 2H), 7.32-
15 7.42 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

Etapa 5. 2-Bromo-3-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-
20 (3-fluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (96%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.57 (m, 2H), 7.33 (d,
25 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H),

6.75 (dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 3 h para obtener el compuesto del título (71%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.68 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.02 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.77 (dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.15 (t, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.57 (m, 4H)

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(3-fluorofenil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 15 min para obtener el compuesto del título (55%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.46 (dd, $J = 8.4\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.40 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.84 (dd, $J = 8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.16 (t, 2H), 3.74 (m, 4H),

2.82 (t, 2H), 2.59 (m, 4H)

MS (m/e, M⁺): 430.48

Ejemplo 82. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

5 Etapa 1. (E)-3-(2,4-Difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2,4-difluorobenzaldehído como un material de partida en lugar de
10 benzaldehído y que es agitado durante 4 h para obtener el compuesto del título (90%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.82(d, J = 15.9Hz, 1H), 7.49-7.62(m, 4H), 7.33-7.36(m, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 6.81-6.93(m, 2H)

15 Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 2 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de (E)-3-(2,4-difluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona obtenida en la Etapa
20 1 como un material de partida en lugar de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona y que es agitada durante 16 h para obtener el compuesto del título (83%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31(s, 1H), 7.11-7.16(m, 1H), 6.89-6.97(m, 2H), 6.79-6.89(m, 2H), 4.77(q, 1H),
25 3.27(dd, J = 19.5Hz, 6.6Hz, 1H), 2.71(dd, J = 19.5Hz, 3.6Hz,

1H)

Etapa 3. Acetato de 1-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo

El procedimiento de la Etapa 3 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-6-hidroxiinden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 2,3-dihidro-6-hidroxi-3-fenilinden-1-ona para obtener el compuesto del título (90%).

¹H NM (300MHz, CDCl₃) δ 7.51(s, 1H), 7.12-7.32(m, 2H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.80-6.83(m, 1H), 4.56(q, 1H), 3.29(dd, J = 19.2Hz, 8.1Hz, 1H), 2.70(dd, J = 19.2Hz, 3.9Hz, 1H), 2.32(s, 3H)

Etapa 4. Acetato de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-ilo

El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 1-(2,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-inden-5-ilo obtenido en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de acetato de 2,3-dihidro-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-ilo y que es calentado a reflujo durante 2 h para obtener el compuesto del título (91%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.57(m, 2H), 7.27-7.31(m, 1H), 6.95-7.06(m, 2H), 6.81-6.90(m, 1H), 2.32(s, 3H)

Etapa 5. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de acetato de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-ilo obtenido en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de acetato de 2-bromo-1-oxo-3-fenil-1*H*-inden-6-ilo para obtener el compuesto del título (90%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.56(m, 2H), 7.27-7.33(m, 1H), 6.97-7.05(m, 2H), 6.71-6.89(m, 1H)

Etapa 6. 6-(2-Morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona (700 mg, 2.1 mmol) obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es agitada durante 3 h para obtener el compuesto del título (70%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.69(m, 1H), 7.47-7.51(m, 2H), 7.16(d, *J* = 2.1Hz, 1H), 6.79-6.84(m, 2H), 4.12(t, 2H), 3.73(m, 4H), 2.78(t, 2H), 2.57(m, 4H)

Etapa 7. 6-(2-Morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 como un material de partida en lugar de 6-(2-

morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y que es agitada durante 15 min para obtener el compuesto del título (52%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46(dd, *J* = 4.5Hz, 1.5Hz, 1H), 8.40(m, 1H), 7.66-7.69(m, 1H), 7.30-7.35(m, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 6.91-7.01(m, 2H), 6.89(d, *J* = 3.9Hz, 1H) 6.84(dd, *J* = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 4.16(t, 2H), 3.74(m, 4H), 2.82(t, 2H), 2.59(m, 4H);

MS(m/e, M⁺) : 448.47.

10 **Ejemplo 83. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1*H*-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 15 min para obtener el compuesto del título (58%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.61(t, 4H), 2.84(t, 2H), 3.76(t, 4H), 4.18(t, 2H), 6.83(dd, 1H, *J* = 2.4, 8.1Hz), 7.11(d, 1H, *J* = 8.1Hz), 7.14(m, 1H), 7.22(d, 1H, *J* = 2.4Hz), 7.32(dd, 1H, *J* = 0.9, 7.9Hz), 7.39(m, 5H), 7.61(m, 1H), 8.54(dd, 1H, *J* = 0.9, 4.8Hz);

MS(m/e, M⁺): 412

Ejemplo 84. Síntesis de 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de ácido 3-benzo[b]-tiofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (65%).

5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.61(t, 4H), 2.84(t, 2H), 3.75(t, 4H), 4.12(t, 2H), 6.87(dd, 1H, $J = 2.4, 8.1\text{Hz}$), 7.09(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.24(m, 2H), 7.31(m, 3H), 7.38(m, 3H) 7.80(dd, 1H, $J = 1.0, 7.8\text{Hz}$);

MS(m/e, M^+) : 467.

10 **Ejemplo 85. Síntesis de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 5-benzo[1,3]-dioxolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que
15 es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (63%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.59(t, 4H), 2.82(t, 2H), 3.75(t, 4H), 4.15(t, 2H), 5.92(s, 2H), 6.75(m, 4H), 7.01(d, 1H, $J = 8.04\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.39(m, 5H);

20 MS(m/e, M^+): 455

Ejemplo 86. Síntesis de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 5-cloro-2-
25 tiofenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que

es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (71%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.59(t, 4H), 2.81(t, 2H), 3.74(t, 4H), 4.12(t, 2H), 6.72(d, 1H, $J = 4.0$), 6.76(m, 2H), 7.12(d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.14(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.52(m, 3H);

MS(m/e, M^+): 451.

Ejemplo 87. Síntesis de 2-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(2-morfolmoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 1-metil-1H-indol-5-ilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (67%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.58(t, 4H), 2.81(t, 2H), 3.74(s, 3H), 3.75(t, 4H), 4.15(t, 2H), 6.43(d, 1H, $J = 3.2\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.02(m, 3H), 7.18(m, 2H), 7.38(m, 5H), 7.62(s, 1H);

MS(m/e, M^+): 464

Ejemplo 88. Síntesis de 2-(1H-indol-2-il)-6-(2-morfolino-etoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-1H-indolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título

(73%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.59(t, 4H), 2.82(t, 2H), 3.75(t, 4H), 4.14(t, 2H), 6.36(s, 1H), 6.76(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.82(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.03(m, 1H), 7.13(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.17(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.35(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.42(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.57(m, 5H), 9.89(s, 1H, -NH);

MS(m/e, M^+): 450

Ejemplo 89. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 6-morfolino-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (61.7%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.59(t, 4H), 2.78(t, 2H), 3.50(t, 4H), 3.75(t, 4H), 3.80(t, 4H), 4.15(t, 2H), 6.54(d, 1H, J = 8.8Hz), 6.79(dd, 1H, J = 2.0, 8.1Hz), 6.99(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.18(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.42(m, 5H), 7.46(m, 1H), 8.13(s, 1H);

MS(m/e, M^+): 497

Ejemplo 90. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1H-pirrol-2-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-1H-pirrolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es

agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (76%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.58(t, 4H), 2.82(t, 2H), 3.74(t, 4H), 4.12(t, 2H), 6.06(m, 2H), 6.71(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.47-7.56(m, 5H), 10.2(s, 1H, -NH);

MS(m/e, M^+): 400

Ejemplo 91. Síntesis de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de ácido 2-benzofuranilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (72%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.58(m, 3H), 7.50-7.52(m, 3H), 7.44(brs, 1H), 7.17-7.20(m, 4H), 7.00(dd, J = 8.1Hz, 1.5Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.16(t, 2H), 3.75(m, 4H), 2.82(t, 2H), 2.59(m, 4H);

MS(m/e, M^+): 451.51.

Ejemplo 92. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-

difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 2 h para obtener el compuesto del título (29%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.20-7.13 (3H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 6.79 (1H, dd, *J* = 3.0Hz, 9.0Hz), 4.12 (3H, t, *J* = 6.0Hz), 3.14 (8H, dd, *J* = 7.5Hz, 20Hz), 3.02 (4H, t, *J* = 4.5Hz)

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 1:3) para obtener el compuesto del título (95%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.53 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.03 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.75-7.69(m, 1H), 7.57 (1H, t, *J* = 7.5Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.00-6.80 (4H, m),

4.17 (2H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 3.19 (4H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.11 (4H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.04 (2H, t, $J = 4.5\text{Hz}$)

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-
5 1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de
10 partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.86-8.82 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (t, 2H, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.86 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.30-
15 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.02-6.91 (m, 4H), 4.59 (brs, 2H), 3.75-3.52 (m, 10H)

Ejemplo 93. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

20 Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un
25

material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice
5 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (68%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.11 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 3.0Hz, 9.0Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 6.83-6.80 (m, 4H), 6.71 (1H, d, *J* =
10 9.0Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.93 (3H, s), 3.17-3.09 (8H, m), 3.01 (2H, t, *J* = 4.5Hz)

Etapla 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

15 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-
20 (piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.11 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 3.0Hz, 9.0Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.91-6.87 (4H, m), 6.76 (1H, d, *J* =
25 9.0Hz), 4.63 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.99 (3H, s), 3.86 (5H,

brs), 3.56 (3H, t, $J = 3.0\text{Hz}$), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.74 (brs, 3H)

Ejemplo 94. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (71%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.26 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.11 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.91-6.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.16-3.09 (m, 8H), 3.01 (2H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.33 (3H, s)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-

ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título (97%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.17 (1H, brs), 7.11 (4H, brs), 7.01 (1H, brs), 6.89-6.87 (4H, m), 4.6 (2H, brs), 3.84-3.45 (10H, m), 2.34 (3H, s)

Ejemplo 95. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotio-morfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

10 Etapa 1. 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 92 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (94%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.17 (1H, s), 7.01-6.96 (3H, m), 6.91-6.86 (4H, m), 6.81 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.89 (3H, s), 3.16-3.09 (8H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.0Hz)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.2 (1H, s), 7.2 (3H, d, J = 9.0Hz), 6.9-6.8 (5H, m), 4.7 (2H, s), 3.9 (3H, s), 3.8-3.5 (10H, m)

Ejemplo 96. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 2 h y que es purificada mediante la

cromatografía en columna de gel de sílice (acetona/hexanos = 2:1) para obtener el compuesto del título (73%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.16 (2H, dd, *J* = 3.0Hz, *J* = 9.0Hz), 7.1 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 6.7 (1H, d, *J* = 9.0Hz),
5 6.94-6.84 (1H, m), 6.8 (1H, d, *J* = 1.5Hz, *J* = 7.5Hz), 4.26 (1H, t, *J* = 6.0Hz), 4.10 (1H, t, *J* = 4.5Hz), 3.25 (4H, t, *J* = 6.0Hz), 2.87 (1H, t, *J* = 3.0Hz), 2.78 (3H, s), 2.72-2.58 (4H, m)

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-
10 piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de
15 partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (62%).

20 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.53 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.75-7.69 (2H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 9.0Hz). 6.93-6.85 (3H, m), 4.17 (2H, t, *J* = 4.5Hz), 3.29 (4H, t, *J* = 4.5Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 6.0Hz),
25 2.80 (3H, s), 2.73 (4H, t, *J* = 4.5Hz)

Etapa 3. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en
10 rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.84-8.81 (2H, m), 8.72 (1H, s), 8.03-8.01 (2H, m), 7.86 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.30-7.28 (1H, m), 7.17-6.91 (5H, m), 4.89 (4H, brs), 4.73 (2H, brs), 3.86 (4H, brs), 3.56 (2H, brs), 2.91 (s, 3H)

15 **Ejemplo 97. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en
25

lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (68%).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.05-8.04 (1H, m), 7.49 (1H, dd, *J* = 3.0Hz, 9.0Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.92-6.83 (3H, m), 6.83 (1H, dd, *J* = 6.0Hz, 3.0Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 4.15 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.93 (3H, s), 3.29 (4H, t, *J* = 6.0Hz), 2.89 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 2.79 (3H, s), 2.72 (4H, t, *J* = 4.5Hz)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

25 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.15 (1H, s), 7.61 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 7.20 (1H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 6.91-6.89 (4H, m), 6.80 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 4.66 (2H, brs), 4.06 (3H, s), 4.00-3.77 (6H, m), 3.52 (2H, brs), 3.19 (2H, brs), 2.91 (3H, s)

Ejemplo 98. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-
5 piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un
10 material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (52%).

15 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.20 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 7.14-7.11 (5H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.88-6.85 (2H, m), 6.85-6.81 (1H, m), 4.15 (2H, t, *J* = 4.5Hz), 3.28 (4H, t, *J* = 4.5Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 2.73 (3H, s), 2.70 (4H, t, *J* = 4.5Hz), 2.33 (3H, s)

20 Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-
25 inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de

partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.25 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.11 (3H, brs), 7.02 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.90-6.87 (m, 4H), 4.64 (2H, brs), 3.86 (4H, brs), 3.49 (2H, brs), 2.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.66 (4H, brs)

Ejemplo 99. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

Etapa 1. 2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il] etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 96 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (71%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.22-7.15 (2H, m), 7.01 - 6.80 (7H, m), 4.14 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.88 (3H, s), 3.28 (4H, t, *J* = 4.5Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 2.79 (3H, s),

2.71 (4H, t, $J = 6.0\text{Hz}$)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-etoxi}-1*H*-inden-1-ona

5 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-
10 3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.16-7.12 (2H, m), 7.01-6.86 (7H, m), 4.64 (2H, brs), 3.88 (3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.17 (2H, brs), 2.91 (s, 3H), 1.72 (2H, brs)

15 **Ejemplo 100. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona**

Etapa 1. 4-(2-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo

20 El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 4-(2-hidroxietil)-
25 piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-

hidroxietyl)morfolina, que es agitada durante 2 h y que es purificada mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:3) para obtener el compuesto del título.

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.21-7.11 (3H, m), 7.02-6.91 (2H, m), 6.83-6.76 (1H, m), 4.11-3.99 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 12Hz), 2.10-2.16 (7H, m), 1.44 (9H, s), 1.28-1.17 (2H, m)

Etapa 2. 6-(2-(Piperidin-4-il)etoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona
10

A una solución de 4-(2-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (700 mg, 1.4 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó TFA (20 eq, 27 mmol). La solución se agitó
15 durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se basificó con NaOH 3N acuoso. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (99%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.21-7.11 (3H, m), 7.02-
20 6.91 (2H, m), 6.83-6.76 (1H, m), 4.05-3.94 (2H, m), 3.42-3.32 (2H, m), 2.82-2.65 (2H, m), 2.10-2.16 (7H, m)

Etapa 3. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

A una solución de 6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona de t-butilo (211
25

15 mg, 1.2 eq, 1.03 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0°C se adicionó trietilamina (1.5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1.0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (58%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.22-7.11 (3H, m), 7.02-10 6.95 (2H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 4.18-4.03 (2H, m), 3.8 (2H, d, *J* = 12Hz), 2.8 (3H, s), 2.7 (2H, t, *J* = 11Hz), 1.80-1.67 (5H, m), 1.38-1.17 (2H, m)

Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona

15 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-20 inden-1-ona, ácido 6-metoxipiridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (59%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.06 (1H, s), 7.50 (1H, dd, 25 *J* = 3.0Hz, 9.0Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 3.0Hz), 6.99 (1H, d, *J* =

9.0Hz), 6.91 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.81 (1H, dd, J = 3.0Hz, 9.0Hz), 6.71 (2H, d, J = 9.0Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.93 (3H, s), 3.83 (2H, t, J = 12.0Hz), 2.79 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 1.05Hz), 1.89-1.79 (5H, m), 1.48-1.38 (2H, m)

5 Etapa 5. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-
10 2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.11(1H, s), 7.61(1H, dd, J = 3.0Hz, 9.0Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.0Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.94-6.84 (3H, m), 6.80 (2H, dd, J = 3.0Hz, 9.0Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.01 (3H, s), 3.82 (2H, td, J = 3.0Hz, 12.0Hz), 2.78 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 11Hz), 1.89-
20 1.73 (7H, m)

Ejemplo 101. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)-
25 piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (79%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.53 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04-7.63 (4H, m), 7.27-7.23 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.95-6.84 (3H, m), 4.10 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.84 (2H, t, *J* = 12.0 Hz), 2.79 (3H, s), 2.68 (2H, t, *J* = 10.5 Hz), 1.90-1.81 (5H, m), 1.47-1.41 (2H, m)

Etapa 2. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.91-8.80 (1H, m), 8.75

(1H, s), 8.02 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.25-7.20 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.02-6.85 (5H, m), 4.12 (2H, t, $J = 4.5\text{Hz}$), 3.85-3.82 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 11\text{Hz}$), 2.05-1.70 (7H, m)

5 **Ejemplo 102. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-
10 difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado
15 mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (67%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.22-7.12 (2H, m), 7.01-6.78 (7H, m), 4.08 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.80-3.66 (5H, m),
20 2.78 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 12.0\text{ Hz}$), 1.89-1.78 (5H, m), 1.42-1.39 (2H, m)

Ejemplo 103. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
25 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-

difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-
 1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 del Ejemplo 100 como un
 material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-
 3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de
 5 ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la
 cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos =
 2:1) para obtener el compuesto del título (66%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.16 (1H, d, *J* = 3.0Hz),
 7.15-7.11 (5H, m), 6.98 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.95-6.87 (2H,
 10 m), 6.81-6.76 (1H, m), 4.06 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.82 (2H, d,
J = 12.0 Hz), 2.78 (3H, s), 2.68 (2H, t, *J* = 11.3Hz), 2.33
 (3H, s), 1.97-1.67 (5H, m), 1.41-1.29 (2H, m)

**Ejemplo 104. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-
 difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-
 15 propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 4-(3-(2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-
 6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se
 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(3,5-
 20 difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa
 5 del Ejemplo 36 como un material de partida en lugar de 2-
 bromo-6-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona, 4-(3-hidroxipropil)-
 piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo en lugar de 4-(2-
 hidroxietil)morfolina, que es agitada durante 2 h y que es
 25 purificada mediante la cromatografía en columna de gel de

sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1) para obtener el compuesto del título (48%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.72 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.24 (1H, s), 7.06 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.87 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.50-3.40 (4H, m), 2.56 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.51-2.35 (7H, m), 2.09-1.95 (2H, m)

Etapla 2. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenido en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (39%).

Etapla 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (42 mg, 0.1 mmol) obtenido en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq,

1.0 mmol). Después de que es agitada durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el
5 compuesto del título, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-
10 (piperazin-1-il)propoxi)-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (40 mg, 1.2 eq, 0.1 mmol) obtenida en la Etapa 3 en CH₂Cl₂ a 0°C se adicionó trietilamina (1.5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1.0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y
15 salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (53%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.53 (1H, s), 8.32 (1H, s),
20 8.03 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 7.72 (1H, t, *J* = 7.5Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 7.5Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 6.87 (3H, t, *J* = 7.5Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 3.46 (4H, s), 2.56 (2H, t, *J* = 6.0Hz), 2.51-2.35 (7H, m), 2.09-1.95
25 (2H, m)

Etapa 5. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en
10 rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.85 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.73 (1H, s), 8.04 (2H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.87-7.80 (1H, m), 7.24-6.94 (6H, m), 4.93 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.23 (4H, brs), 3.60-3.20 (m, 6H), 2.76 (3H, brs), 2.55 (2H, brs)

15 **Ejemplo 105. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-1-oxo-2-p-olil-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

20 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido p-
25

tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (75%).

5 Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-p-tolil-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (24 mg, 0.04 mmol) obtenido en la Etapa 1 en
10 CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 0.6 mmol). Después de que es agitada durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del
15 título.

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-2-p-tolil-1H-inden-1-ona (30 mg, 1.2
20 eq, 0.063 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0°C se adicionó trietilamina (11 mL, 1.5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (4.0 mL, 1.0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in*
25 *vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (17 mg, 74% para 2 etapas).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.23-7.17 (1H, m), 7.17-7.07 (4H, m), 6.99-6.79 (5H, m), 4.07 (2H, t, J = 6.0 Hz),
5 3.52-3.40 (4H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.48-2.39 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.06-1.95 (4H, m)

Etapla 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-
15 3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.72-7.70 (1H, m), 7.5(1H, q, J = 4.5Hz), 7.13-7.08 (4H, m), 7.00-6.83 (4H, m), 4.29-4.15 (5H, m), 3.75 (2H, brs), 3.55 (2H, brs), 3.22 (2H, brs),
20 2.77 (2H, brs), 2.50 (2H, brs), 2.33 (3H, s), 2.04-2.02 (2H, m)

Ejemplo 106. Síntesis de sal de clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona

25 Etapa 1. 4-(3-(2-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluoro-

fenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-
5 difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-
10 piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título.

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona

15 A una solución de 4-(3-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1*H*-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (96 mg, 0.2 mmol) obtenido en la Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 2.4 mmol). Después de que es agitada durante 1 h, la
20 mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-
25 {3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-inden-1-ona (70 mg, 1.2 eq, 0.1 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0°C se adicionó trietilamina (1.5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1.0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (47%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.26-7.18 (2H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 7.00-6.95 (2H, m), 6.90 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.85-6.79 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.89 (3H, s), 3.27-3.21 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.65-2.51 (6H, m), 2.03-1.97 (2H, m)

Etapa 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.2-7.1 (3H, m), 7.0 (2H, d, $J = 12\text{Hz}$), 6.9 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.9-6.8 (2H, m), 4.2 (2H, m), 3.9 (3H, s), 3.9-3.8 (2H, m), 2.9 (3H, s), 2.1-2.0 (4H, m), 1.7-1.5 (2H, m), 1.3-1.2 (4H, m)

5 **Ejemplo 107. Síntesis de sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metil-sulfo-
nil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona**

Etapa 1. 4-(3-(3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de
10 t-butilo

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 4-(3-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo
15 104 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona, ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es purificado mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener
20 el compuesto del título.

Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1H-inden-1-ona

A una solución de 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxo-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-
25 1-carboxilato de ter-butilo (115 mg, 0.2 mmol) obtenido en la

Etapa 1 en CH₂Cl₂ se adicionó ácido trifluoroacético (20 eq, 3.0 mmol). Después de que es agitada durante 1.5 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se basificó a pH 9 con una solución NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona

A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-inden-1-ona (90 mg, 1.2 eq, 0.2 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ a 0°C se adicionó trietilamina (1.5 eq) y cloruro de metilsulfonilo (1.0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:1) para obtener el compuesto del título (20%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.22-7.08 (3H, m), 6.98-6.76 (6H, m), 4.08 (2H, t, *J* = 4.5Hz), 3.89 (3H, s), 3.34-3.19 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.63-2.52 (6H, m), 2.05-1.99 (2H, m)

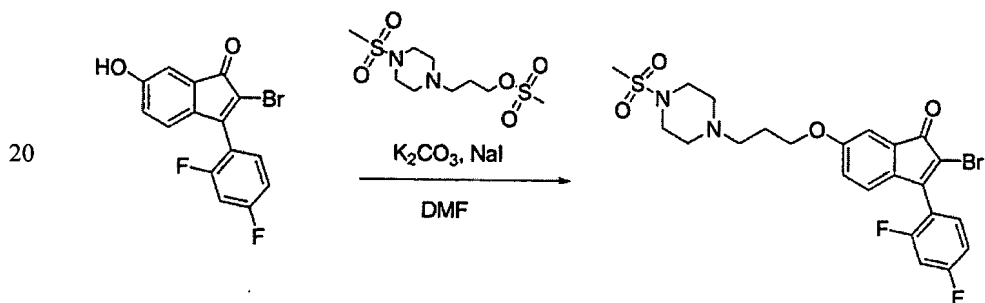
Etapa 4. Sal de clorhidrato de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 8 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 3 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.6-7.5 (1H, m), 7.2-7.1 (3H, m), 7.1-7.0 (2H, m), 6.9 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.9-6.8 (1H, m), 4.2 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.0 (3H, s), 3.9-3.8 (2H, m), 3.3-3.2 (2H, s), 3.1-3.0 (2H, m), 2.9 (3H, s), 2.5-2.4 (2H, m), 2.1-2.0 (4H, m)

Ejemplo 108. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi]-1H-inden-1-ona



A una solución de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1H-inden-1-ona (500 mg, 1.48 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 82 en DMF se adicionó K_2CO_3 (3 eq),

25

metanosulfonato de 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo (669 mg, 2.23 mmol, 1.5 eq) y NaI (0.3 eq) secuencialmente. La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H₂O y se extrajo con 5 EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2% /CH₂Cl₂) para obtener el compuesto del título (66%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.98(m, 2H), 2.57(m, 6H), 10 2.80(s, 3H), 3.25(m, 4H), 4.05(t, 2H), 6.80(m, 2H), 7.03(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.51(m, 1H)

Etapas 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]propoxi}-2-7-tolil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se 15 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de 20 ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (76%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.97(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.57(m, 6H), 2.80(s, 3H), 3.27(m, 4H), 4.05(t, 2H), 6.81(m, 2H), 6.95(m, 2H), 7.11(m, 4H), 7.20(d, 1H, *J* = 1.9Hz), 25 7.26(m, 1H)

Ejemplo 109. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (77%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.98(m, 2H), 2.58(m, 6H), 2.80(s, 3H), 3.27(m, 4H), 3.91(s, 3H), 4.07(t, 2H), 6.70(dd, 1H, J = 0.7, 8.7Hz), 6.82(m, 2H), 6.95(m, 2H), 7.20(d, 1H, J = 1.8Hz), 7.31(m, 1H), 7.53(dd, 1H, J = 2.4, 8.7Hz), 8.06(dd, 1H, J = 0.7, 2.4Hz)

Ejemplo 110. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-propoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-

fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (77%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.98(m, 2H), 2.58(m, 6H), 2.79(s, 3H), 3.25(m, 4H), 3.87(s, 3H), 4.06(t, 2H), 6.82(m, 3H), 7.00(m, 3H), 7.18(s, 1H), 7.29(m, 2H)

Ejemplo 111. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-propoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 108 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (83%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.03(m, 2H), 2.06(m, 6H), 2.80(s, 3H), 3.27(m, 4H), 4.09(t, 2H), 6.86(m, 1H), 6.96(m, 3H), 7.26(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.84(d, 1H, J = 8.2Hz), 8.03(d, 1H, J = 8.2Hz), 8.32(s, 1H), 8.57(s, 1H)

Ejemplo 112. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 82 como un material de partida en lugar de 2-bromo-6-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, 2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etanol en lugar de 4-(2-hidroxietil)morfolina para obtener el compuesto del título (65%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.00(t, 2H), 3.14(m, 4H), 3.17(m, 4H), 4.11(t, 2H), 6.78(m, 1H), 6.83(m, 1H), 7.05(m, 2H), 7.16(d, 1H, *J* = Hz), 7.68(m, 1H)

10 Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (70%).

20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.32(s, 3H), 3.00(t, 2H), 3.10(m, 4H), 3.16(m, 4H), 4.13(t, 2H), 6.83(m, 2H), 6.93(m, 2H), 7.13(m, 5H), 7.28(m, 1H)

Ejemplo 113. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se

repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (67%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.01(t, 2H), 3.12(m, 4H), 3.16(m, 4H), 3.91(s, 3H), 4.12(t, 2H), 6.69(d, 1H, J = 8.2Hz), 6.85(m, 2H), 6.97(m, 2H), 7.17(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.32(m, 1H), 7.53(dd, 1H, J = 2.3, 8.7Hz), 8.06(d, 1H, J = 1.5Hz)

Ejemplo 114. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (74%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.00(t, 2H), 3.10(m, 4H), 3.18(m, 4H), 3.87(s, 3H), 4.12(t, 2H), 6.83(m, 3H), 7.00(m,

4H), 7.16(s, 1H), 7.28(m, 1H)

Ejemplo 115. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 112 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (74%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.03(m, 2H), 3.10(m, 4H), 3.19(m, 4H), 4.16(t, 2H), 6.86(m, 1H), 6.97(m, 3H), 7.23(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.83(d, 1H, J = 8.3Hz), 8.01(d, 1H, J = 8.3Hz), 8.32(d, 1H, J = 1.5Hz), 8.57(d, 1H, J = 2.0Hz)

Ejemplo 116. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se repitió excepto por la utilización de metanosulfonato de 2-[4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il]etilo en lugar de metanosulfonato de 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo para obtener el compuesto del título (65%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.54(m, 1H), 7.18(d, 1H), 6.97-7.09(m, 2H), 6.75-6.85(m, 2H), 4.03(t, 2H), 3.27(m, 4H), 2.86(t, 2H), 2.78(s, 3H), 2.69(m, 4H)

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)-
5 piperazin-1-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-
1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de
10 partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido p-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (73%).

^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7.28(m, 1H), 7.06-7.18(m, 5H), 6.89-6.95(m, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 4.13(t, 2H), 3.27(m,
15 4H), 2.86(t, 2H), 2.78(s, 3H), 2.70(m, 4H), 2.31(s, 3H)

**Ejemplo 117. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-
1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
20 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-
1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-
3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico
25 en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el

compuesto del título (68%).

¹H NMR (200MHz, CD₃OD): δ 8.07(s, 1H), 7.52-7.58(m, 2H), 7.21(d, 1H), 6.91-6.99(m, 2H), 6.85-6.90(m, 2H), 6.69(d, 1H), 4.16(t, 2H), 3.73(s, 3H), 3.30(m, 4H), 2.90(t, 2H), 2.8
5 1(s, 3H), 2.73(m, 4H)

Ejemplo 118. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico
15 en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.28(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.97-7.03(m, 4H), 6.79-6.85(m, 3H), 4.14(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.28(m, 4H), 2.87(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.71(m, 4H)

20 **Ejemplo 119. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-
25 difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-

1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 116 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (71%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.56(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.32(d, 1H), 8.01(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.83(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.25(m, 1H), 6.92-7.00(m, 3H), 6.85(dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 4.17(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.90(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.72(m, 4H)

Ejemplo 120. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se repitió excepto por la utilización de metanosulfonato de 2-[4-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]etilo en lugar de metanosulfonato 3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo para obtener el compuesto del título (63%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.54(m, 1H), 7.15(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.96-7.11(m, 2H), 6.83(dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J = 8.1Hz, 2.4Hz, 1H), 4.03(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.60-2.66(m, 2H), 1.70-1.87(m, 4H), 1.64-1.67(m, 1H), 1.33-1.46(m, 2H)

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]etoxi}-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido p-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.30(d, 1H), 7.06-7.15(m, 5H), 6.85-6.95(m, 2H), 6.76-6.82(m, 2H), 4.05(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.63(t, 2H), 2.31(s, 3H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.75-1.79(m, 2H), 1.58-1.68(m, 1H), 1.34-1.44(m, 2H)

Ejemplo 121. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (68%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.06(s, 1H), 7.53(d, J =

8.7Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.92-7.01(m, 2H),
6.78-6.88(m, 2H), 6.69(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 4.08(t, 2H),
3.92(s, 3H), 3.83(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.64(t, 2H), 1.90-
2.06(m, 2H), 1.77-1.85(m, 2H), 1.67-1.69(m, 1H), 1.39-1.46(m,
5 2H)

**Ejemplo 122. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-
difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-
1H-inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
10 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-
difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-
1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un
material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-
3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico
15 en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el
compuesto del título (68%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.30(d, 1H), 7.14(d, 1H),
6.94-7.02(m, 4H), 6.76-6.86(m, 3H), 4.05(t, 2H), 3.87(s, 3H),
3.79(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.66(t, 2H), 1.84-1.89(m, 2H),
20 1.77-1.79(m, 2H), 1.68-1.76(m, 1H), 1.38-1.45(m, 2H)

**Ejemplo 123. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-
(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-
inden-1-ona**

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
25 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-

difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-
1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 120 como un
material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-
3-fenil-1*H*-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar
5 de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del
título (70%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.56(s, 1H), 8.31(s, 1H),
8.01(d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.67-7.72(m,
1H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 7.21(m, 1H), 6.93-
10 6.99(m, 3H), 6.82(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 4.08(t, 2H), 3.83(m,
2H), 2.71(s, 3H), 2.67(t, 2H), 1.79-2.04(m, 4H), 1.70-1.77(m,
1H), 1.35-1.46(m, 2H)

Ejemplo 124. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona

15 Etapa 1. 2-Bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)-
etoxi}-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 1 del Ejemplo 108 se
repitió excepto por la utilización de clorhidrato de 4-(2-
cloroetil)morfolina en lugar de metanosulfonato de 3-[4-
20 (metilsulfonil)piperazin-1-il]propilo, no adicionando NaI y
que es agitado a 70°C durante 4 h para obtener el compuesto
del título (68%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.57(m, 4H), 2.80(t, 2H),
3.74(m, 4H), 4.12(t, 2H), 6.80(m, 2H), 7.04(m, 2H), 7.17(s,
25 1H), 7.51(m, 1H)

Etapa 2. 3-(2,4-Difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-p-tolil-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1H-inden-1-ona
5 obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido p-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (80%).

10 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.32(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.82(t, 2H), 3.74(m, 4H), 4.15(t, 2H), 6.83(m, 2H), 6.93(m, 2H), 7.13(m, 5H), 7.56(m, 1H)

Ejemplo 125. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

15 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en lugar de
20 ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (81%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.59(m, 4H), 2.82(t, 2H), 3.74(m, 4H), 3.91(s, 3H), 4.15(t, 2H), 6.69(d, 1H, J =
25 8.6Hz), 6.83(m, 2H), 6.97(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.32(m, 1H),

7.54(dd, 1H, $J = 2.4, 8.6\text{Hz}$), 8.05(s, 1H)

Ejemplo 126. Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (81%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.58(t, 4H), 2.82(t, 2H), 3.75(t, 4H), 3.87(s, 3H), 4.15(t, 2H), 6.84(m, 3H), 7.00(m, 4H), 7.18(s, 1H), 7.58(m, 1H)

Ejemplo 127. Síntesis de 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-(morfolin-4-il)etoxi}-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 124 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y ácido 3-quinolinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico para obtener el compuesto del título (85%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.60(t, 4H), 2.84(t, 2H), 3.75(t, 4H), 4.18(t, 2H), 6.87(m, 1H), 6.96(m, 3H), 7.25(m,

1H), 7.36 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.32 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$)

Ejemplo 128. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

Etapa 1. 3-Bromo-5-metoxi-1H-inden-1-ona

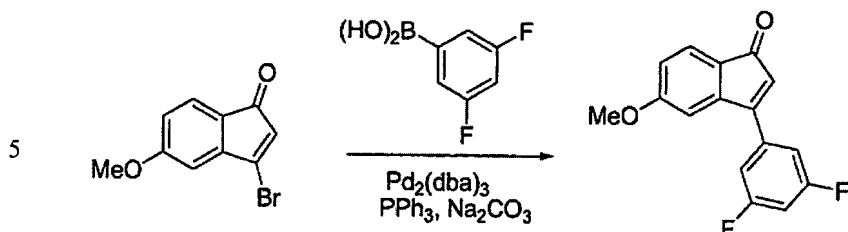


10 5-Metoxi-1H-indan-1-ona (1.3 g, 8.01 mmol) se colocó en un matraz y se disolvió en CCl_4 (10 mL). A la solución resultante, se adicionaron NBS (3.14 g, 17.62 mmol) y AIBN (394 mg, 2.40 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 3 h, mientras que es irradiada por una lámpara de tungsteno (375W). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó trietilamina (4.05 g, 40.05 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada extraída con CH_2Cl_2 (20 mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron *in vacuo* para dar el producto deseado (1.55 g, 80%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.89 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H $J = 8.0\text{H}$);

MS (m/e, M⁺): 239

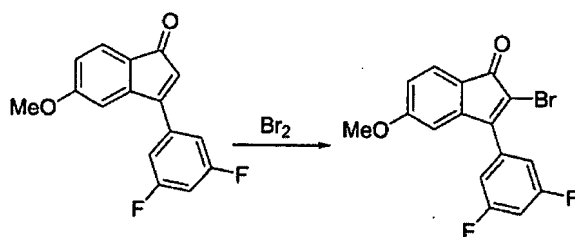
Etapa 2. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-ona



A un frasco de reacción, se adicionaron secuencialmente 3-bromo-5-metoxi-1H-inden-1-ona (1.5 g, 6.27 mmol) obtenida en la Etapa 1, ácido 3,5-difluorofenilborónico
10 (1.19 g, 7.52 mmol), Pd₂(dba)₃ (284 mg, 0.31 mmol), PPh₃ (329 mg, 1.25 mmol), Na₂CO₃ 2M (7.84 mL, 15.68 mmol) y éter dimetílico de etilenglicol (15 mL). El frasco de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se
15 filtró a través de una almohadilla de Celite. La solución se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:10) para proporcionar el producto deseado (1.12 g, 65%).

20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.87(s, 3H), 6.03(s, 1H), 6.71(dd, 1H, J = 2.0, 8.0Hz), 6.85(d, 1H, J = 2.0Hz), 6.94(m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.51(d, 1H J = 8.0H); MS(m/e, M⁺): 272

Etapa 3. 2-Bromo-3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-
25 ona

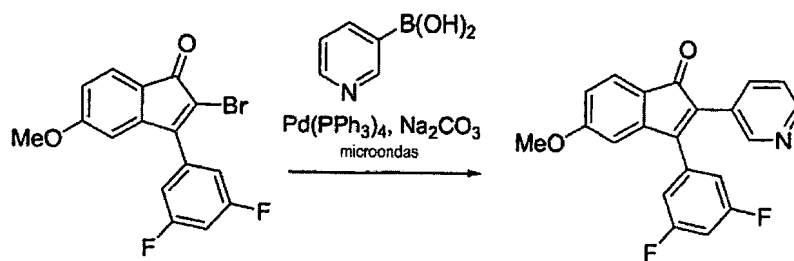


5 A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-1H-inden-1-ona (810 mg, 2.98 mmol) obtenida en la Etapa 2 en CH₂Cl₂ (10 mL) a 01C se adicionó gota a gota una solución de Br₂ (571 mg, 3.57 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con
10 H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/hexanos) para proporcionar el producto deseado (1.0 g, 95%).

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.86(s, 3H), 6.67(m, 2H), 6.97(m, 1H), 7.16(m, 2H), 7.57(d, 1H, *J* = 8.6Hz); MS(*m/e*, M⁺): 351

Etapa 4. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

20



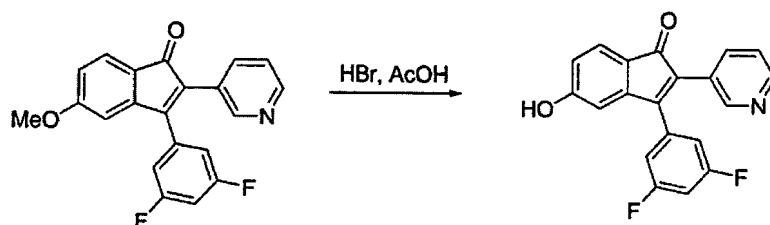
A un frasquito de reacción de microondas, se
25 adicionaron secuencialmente 2-bromo-3-(3,5-difluorofenil)-5-

metoxi-1*H*-inden-1-ona (300 mg, 0.85 mmol) obtenida en la Etapa 3, ácido 3-piridinilborónico (126 mg, 1.03 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.043 mmol), Na₂CO₃ 3M (0.85 mL, 1.44 mmol), y dioxano (5 mL). El frasquito de reacción se colocó en un reactor de microondas y se irradió a 150°C durante 10 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite mientras que se enjuaga con EtOAc y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:3) para proporcionar el producto deseado (220 mg, 75%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.88(s, 3H), 6.67(d, 1H, *J* = 2.1Hz), 6.74(dd, 1H, *J* = 2.1, 8.0Hz), 6.89(m, 3H), 7.30(d, 1H, *J* = 4.8Hz), 7.61(d, 1H, *J* = 8.0Hz), 7.69(dd, 1H, *J* = 1.7, 8.0Hz), 8.42(d, 1H, *J* = 1.7Hz), 8.52(dd, 1H, *J* = 1.7, 4.8Hz); MS(*m/e*, M⁺): 349

Etapa 5. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

20



A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (210 mg, 0.60 mmol) obtenida en

25

la Etapa 4 en AcOH (6 mL) se adicionó HBr (3 mL). La mezcla se calentó a reflujo a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH 3N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (10 mL).

5 Los extractos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la recristalización con CH₂Cl₂/hexanos para proporcionar el producto deseado (200 mg, 99%).

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 6.58(d, 1H, *J* = 1.8Hz),
10 6.68(dd, 1H, *J* = 1.6, 7.9Hz), 7.18(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.48(d, 1H, *J* = 7.9Hz), 7.62(dd, 1H, *J* = 1.8, 8.1Hz), 8.35(m, 1H), 8.49(dd, 1H, *J* = 1.6, 4.9Hz); MS(*m/e*, M⁺): 335

Etapa 6. 3-(3,5-Difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-
15 (piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

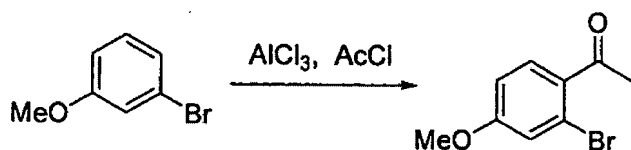
A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidrox-
2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (60 mg, 0.18 mmol) obtenida
en la Etapa 5 en DMF (2 mL) se adicionó K₂CO₃ (75 mg, 0.54
mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (50 mg, 0.27
20 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h y se enfrió a
temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con
H₂O y se extrajo con EtOAc (5 mLx3). Los extractos se lavaron
con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron
in vacuo. El residuo se purificó mediante la cromatografía en
25 columna de gel de sílice (MeOH al 2%/CH₂Cl₂) para proporcionar

el compuesto del título (55 mg, 68%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.57(t, 4H), 2.82(t, 2H), 3.74(t, 4H), 4.16(t, 2H), 6.69(d, 1H, $J = 1.9\text{Hz}$), 6.73(dd, 1H, $J = 2.1, 8.0\text{Hz}$), 6.89(m, 3H), 7.29(d, 1H, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.59(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.68(dd, 1H, $J = 2.1, 8.0\text{Hz}$), 8.42(d, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$), 8.52(dd, 1H, $J = 1.6, 4.9\text{Hz}$); MS(m/e, M^+): 448

Ejemplo 129. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

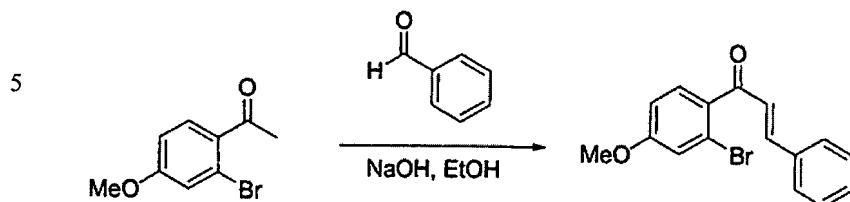
10 Etapa 1. 1-(2-Bromo-4-metoxifenil)etanona



Un matraz de fondo redondo se cargó cloruro de acetilo (4.20 g, 53.56 mmol, 1 eq), AlCl_3 (7.13 g, 53.56 mmol, 1 eq) y disulfuro de carbono (80 mL). A la mezcla se adicionó gota a gota una solución de 3-bromoanisol (9.75 g, 52.13 mmol) en disulfuro de carbono (20 mL) y se agitó durante 16 h. La solución resultante se diluyó con agua helada (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mLx3). Los extractos se lavaron con H_2O , salmuera y NaOH 1N (30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:10) para proporcionar el compuesto del título (6.2 g, 51%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48(dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 1,2Hz, 1H), 7.04(brs. 1H), 6.76(dd, 1H), 3.74(s, 3H), 2.52(s, 3H)

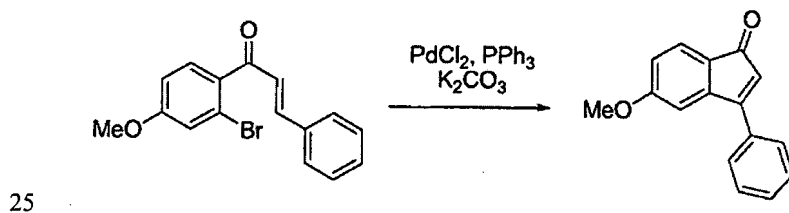
Etapa 2. (E)-1-(2-Bromo-4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona



A una solución de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)etanona (6.2 g, 27.06 mmol) obtenida en la Etapa 1 en EtOH (50 mL) a 10 0°C se adicionó solución NaOH acuoso secuencialmente (8.12 mL, 81.19 mmol, 3 eq) y benzaldehído (3.3 mL, 32.48 mmol, 1.2 eq). Después de que es agitada durante 4 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O y se neutralizó con HCl 3N. La mezcla resultante se extrajo con 15 EtOAc (20 mLx3). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron *in vacuo* para obtener el producto deseado (6 g, 70%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.59(m, 2H), 7.46-7.49(m, 2H), 7.39-7.42(m, 3H), 7.15-7.21(m, 2H), 6.93(dd, 20 1H), 3.85(s, 3H)

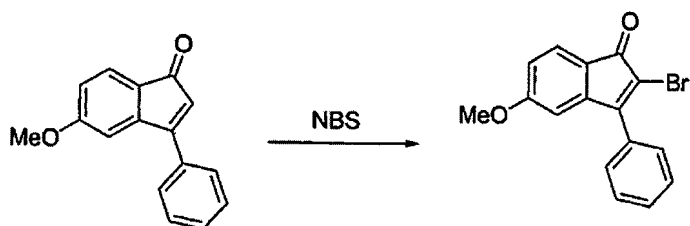
Etapa 3. 5-Metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona



A una solución de (E)-1-(2-bromo-4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (6.0 g, 18.91 mmol) obtenida en la Etapa 2 en DMF (15 mL) se adicionó PPh₃ (1.46 g, 5.68 mmol, 0.3 eq), K₂CO₃ (5.23 g, 37.83 mmol, 2 eq) y PdCl₂ (335 mg, 1.89 mmol, 0.1 eq). El frasco de reacción se calentó a 110°C durante 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La solución se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1:5) para proporcionar el producto deseado (2.8 g, 63%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.64(m, 2H), 7.47-7.51(m, 4H), 6.91(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 6.69(dd, *J* = 8.1Hz, 1.8Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.86(s, 3H)

Etapa 4. 2-Bromo-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona



20

5-Metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona (2.8 g, 11.85 mmol) obtenida en la Etapa 3 se colocó en un matraz y se disolvió en CCl₄ (20 mL). A la solución resultante, se adicionaron NBS (2.53 g, 14.22 mmol, 1.2 eq) y AIBN (280 mg, 10% en peso). La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 2 h.

25

Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (20 mL) se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mLx3). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron
5 in vacuo para dar el producto deseado (2.45 g, 66%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.2-7.64(m, 2H), 7.52-7.57(m, 4H), 6.70(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.65(dd, J = 8.01, 2.1Hz, 1H), 3.83(s, 3H)

Etapas 5. 5-Metoxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

10 El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1H-inden-1-ona y que es agitada durante 10 min para obtener
15 el compuesto del título (72%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.46(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.44(dd, J = 3.3Hz, 2.1Hz, 1H), 7.64-7.68(m, 1H), 7.57(dd, J = 7.2Hz, 1.8Hz, 1H), 7.41-7.44(m, 3H), 7.34-7.38(m, 2H), 7.22(dd, J = 8.1Hz, 4.8Hz, 1H), 6.71(d, J = 1.5Hz, 6.69(d, J - 2.1Hz, 1H), 3.85(s, 3H)
20

Etapas 6. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 5-metoxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un
25 material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-

metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (93%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46(d, *J* = 1.8Hz, 1H), 8.43(m, 1H), 7.68-7.72(m, 1H), 7.50(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.40-
5 7.44(m, 3H), 7.32-7.37(m, 2H), 6.66(dd, *J* = 5.1Hz, 1.8Hz, 1H) 6.63(d, *J* = 2.1Hz, 1H)

Etapas 7. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se
10 repitió excepto por la utilización de 5-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 5 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (72%).

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46(dd, *J* = 5.1Hz, 1.5Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.66(dd, *J* = 8.1Hz, 2.1Hz 1H), 7.56(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.41-7.45(m, 3H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.20-7.24(m, 1H), 6.72(dd, *J* = 5.4Hz, 2.1Hz, 1H), 6.69(d, *J* = 2.1Hz, 1H), 4.14(t, 2H), 3.71(m, 4H), 2.80(t, 2H), 2.56(m,
20 4H); MS(*m/e*, M⁺): 412

Ejemplo 130. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona

Etapas 1. 5-Metoxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se
25 repitió excepto por la utilización de 2-bromo-5-metoxi-3-

fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 4-piridinilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (74%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.49(dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz, 2H), 7.59(dd, *J* = 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 3H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.18(dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz, 2H), 6.74(d, *J* = 2.4Hz, 1H), 6.72(brs, 1H), 3.85(s, 3H)

Etapa 2. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 5-metoxi-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (88%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.49(dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz, 2H), 7.59(dd, *J* = 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 3H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.18(dd, *J* = 4.8Hz, 1.5Hz, 2H), 6.74(d, *J* = 2.4Hz, 1H), 6.72(brs, 1H)

Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 5-hidroxi-3-fenil-2-

(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (70%).

5 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.50(m, 2H), 7.56(dd, *J* = 8.7Hz, 2.1Hz, 1H), 7.44-7.47(m, 3H), 7.32-7.35(m, 2H), 7.16-7.18(m, 2H), 6.71-6.74(m, 2H), 4.14(t, 2H), 3.72(m, 4H), 2.80(t, 2H), 2.55(m, 4H); MS(*m/e*, *M*⁺): 412

10 **Ejemplo 131. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona**

Etapa 1. 5-Metoxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo
15 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido *p*-tolilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (70%).

20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53(dd, *J* = 7.8Hz, 0.6Hz, 1H), 7.34-7.42(m, 5H), 7.16(d, 2H), 7.06(dd, *J* = 7.8Hz, 0.3Hz, 2H), 6.67(dd, *J* = 2.1Hz, 1.2Hz, 1H), 6.64(d, *J* = 2.4Hz, 1H) 3.83(s, 3H), 2.31(s, 3H)

Etapa 2. 5-Hidroxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona

25 El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se

repitió excepto por la utilización de 5-metoxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del
5 título (90%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.48(dd, $J = 7.5\text{Hz}$, 0.6Hz , 1H), 7.34-7.42(m, 5H), 7.16(d, 2H), 7.06(dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 0.6Hz , 2H), 6.63(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 1.5Hz , 1H), 6.60(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.58(s, 1H, OH), 2.31(s, 3H)

10 Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 5-hidroxi-3-fenil-2-(*p*-tolil)-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material
15 de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (78%).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.52(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.42(m, 3H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.14-7.17(m, 2H),
20 7.05-7.07(m, 2H), 6.64-6.69(m, 2H), 4.13(t, 2H), 3.72(m, 4H), 2.79(t, 2H), 2.55(m, 4H), 2.26(s, 3H); MS(m/e, M^+): 425

Ejemplo 132. Síntesis de 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

25 Etapa 1. 2-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-Metoxi-3-fenil-1*H*-inden-

1-ona

El procedimiento de la Etapa 7 del Ejemplo 1 se repitió excepto por la utilización de 2-bromo-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 4 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 6-(2-morfolinoetoxi)-2-bromo-3-fenil-1*H*-inden-1-ona, ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico en lugar de ácido 3-piridinilborónico y que es agitado durante 10 min para obtener el compuesto del título (65%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.54(dd. *J* = 4.8Hz, 3.6Hz, 1H), 7.38-7.43(m, 3H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.65-6.68(m, 2H), 3.83(s, 3H), 2.23(s, 3H)

Etapa 2. 2-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 5 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-metoxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 1 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-metoxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (88%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.52(dd. *J* = 4.8Hz, 3.6Hz, 1H), 7.41-7.46(m, 3H), 7.32-7.39(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.65-6.68(m, 2H), 2.23(s, 3H)

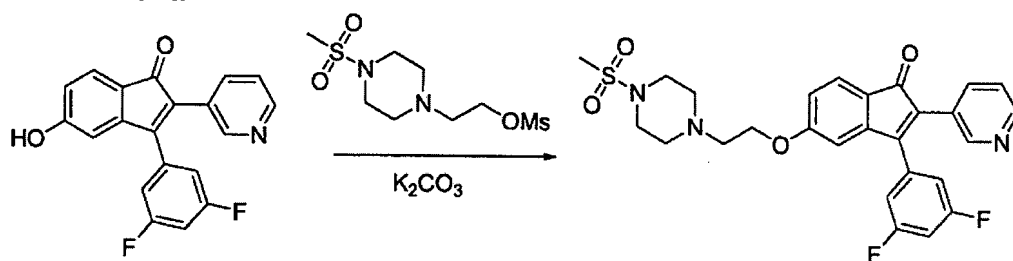
Etapa 3. 5-(2-Morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-

fenil-1*H*-inden-1-ona

El procedimiento de la Etapa 6 del Ejemplo 128 se repitió excepto por la utilización de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1*H*-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (71%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53(d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.42-7.43(m, 3H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.91-6.96(m, 2H), 6.66-6.69(m, 2H), 4.13(t, 2H), 3.72(m, 4H), 2.79(t, 2H), 2.55(m, 4H), 2.20(s, 3H); MS(m/e, M⁺): 443

Ejemplo 133. Síntesis de 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxil]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona



A una solución de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona (60 mg, 0.18 mmol) obtenida en la Etapa 5 del Ejemplo 128 en DMF (2 mL) se adicionó K₂CO₃ (75 mg, 0.54 mmol) y éter de 2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etílico de metilsulfonilo (77 mg, 0.27 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h y se enfrió a temperatura

ambiente. La solución resultante se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mLx3). Los extractos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 69%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.68(t, 4H), 2.77(s, 3H), 2.86(t, 2H), 3.26(t, 4H), 4.13(t, 2H), 6.67(d, 1H, *J* = 2.1Hz), 6.72(dd, 1H, *J* = 2.1, 8.1Hz), 6.90(m, 3H), 7.29(d, 1H, *J* = 4.9Hz), 7.59(d, 1H, *J* = 8.0), 7.69(dd, 1H, *J* = 1.7, 8.0Hz), 8.42(d, 1H, *J* = 2.1Hz) 8.52(dd, 1H, *J* = 1.7, 4.9Hz); MS(m/e, M⁺): 525

Ejemplo 134. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por la utilización de 5-hidroxi-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 6 del Ejemplo 129 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (78%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.45(dd, *J* = 5.1Hz, 1.8Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 1.5Hz, 1H), 7.67(dd, *J* = 8.1Hz, 1.8Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 3H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.20-7.24(m, 1H), 6.71(dd, *J* = 4.8Hz, 2.4Hz, 1H), 6.68(d, *J* = 2.1Hz, 1H), 4.13(t, 2H), 3.24(m, 4H), 2.86(t, 2H), 2.78(s,

3H), 2.67(m, 4H); MS(m/e, M⁺): 489

Ejemplo 135. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxil]-3-fenil-2-(p-tolil)-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por la utilización de 5-hidroxi-3-fenil-2-(p-tolil)-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 131 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (73%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.40-7.43(m, 3H), 7.34-7.37(m, 2H), 7.14-7.17(m, 2H), 7.05-7.08(m, 2H), 6.66(dd, J = 5.1Hz, 1.8Hz, 1H), 6.64(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.11(t, 2H), 3.23(m, 4H), 2.85(t, 2H), 2.74(s, 3H), 2.63(m, 4H), 2.28(s, 3H); MS(m/e, M⁺): 502

Ejemplo 136. Síntesis de 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxil]-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona

El procedimiento del Ejemplo 133 se repitió excepto por la utilización de 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-3-fenil-1H-inden-1-ona obtenida en la Etapa 2 del Ejemplo 132 como un material de partida en lugar de 3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona para obtener el compuesto del título (76%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53(dd, J = 7.5Hz, 0.9Hz, 1H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.65-6.68(m, 2H), 4.12(t, 2H), 3.25(m, 4H),

2.85(t, 2H), 2.76(s, 3H), 2.65(m, 4H), 2.20(s, 3H); MS(m/e, M⁺): 489

Ejemplo Experimental

Ejemplo Experimental 1: Efectos de los derivados de indenona

5 **inventivos en la diferenciación de células de osteoblastos**

Para examinar los efectos de los derivados de indenona inventivos en la diferenciación y activación de células de osteoblastos, la actividad y expresión de fosfatasa alcalina (ALP), un marcador para la diferenciación
10 de células de osteoblastos y la formación del nódulo óseo utilizando células similares a osteoblastos derivadas de un ratón, MC3T3-E1 (ATCC, Japón) o se observaron células preosteoblásticas derivadas de la bóveda craneal de ratón primarias.

15 Las células MC3T3-E1 se sembraron en un medio que contiene factores osteogénicos (OF) tales como ácido ascórbico y β-glicerofosfatos (b-GP) y cada compuesto de los Ejemplos se adicionó al miso a una concentración de 0.1, 1 y 10 μM. Las células se incubaron durante 6 días (células
20 MC3T3-E1) o 7 días (células preosteoblásticas derivadas de la bóveda craneal de ratón primarias) en un incubador de CO₂ a 37°C. Luego, el medio de cultivo se reemplazó con un medio fresco junto con el compuesto de prueba cada dos o tres días. En el último día, el medio se centrifugó para remover el
25 sobrenadante y las células se lavaron con PBS. Las células

lavadas se sometieron a un tratamiento de congelación-descongelación de 3 ciclos utilizando un congelador de -70°C para permitir que las enzimas eluyan en una solución reguladora de lisis. La proteína lisada se cuantificó,
5 seguida por la medición de la actividad de ALP utilizando 4-nitrofenilfosfato. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Además, un grupo tratado solamente con DMSO o OF se probó para las actividades de ALP por comparación. El grupo tratado solamente con DMSO no muestra cualquier actividad de
10 ALP. Además, el grupo tratado solamente con OF mostró una actividad de ALP, la cual fue menor que aquella del grupo tratado con el compuesto inventivo junto con OF. En contraste, un grupo tratado con el compuesto inventivo junto con OF mostró más de 100% de actividad, basado en la
15 actividad de ALP del grupo tratado con solamente OF, la actividad que es dependiente de la concentración del compuesto.

Mientras tanto, la formación del nódulo óseo que involucra la osteogénesis se evaluó utilizando el método de
20 manchado rojo-S de Alizarin en la cual la coloración ocurre debido a la reacción del calcio acumulado así como la coloración debido a la reacción con arenazo III por medio de la medición del valor de absorbancia. Como resultado, las células rojas formadas por la reacción con rojo-S de alizarin
25 fueron en menor grado para el grupo tratado solamente con OF,

mientras que las células rojas marcadamente incrementadas se observaron para el grupo tratado con el compuesto inventivo y OF, el grado de incremento que es dependiente de la concentración del compuesto tratado. En resultados de
5 absorbencia, los grupos tratados con los compuestos inventivos mostraron más de 100%, basado en el grupo tratado solamente con OF, la absorbencia que es dependiente de la concentración del compuesto tratado.

**Ejemplo Experimental 2: Efectos de los derivados de indenona
10 en la formación y actividad de las células de osteoclastos**

Para investigar los efectos de los derivados de indenona en la formación osteoclástica, la actividad de TRAP (fosfatasa ácida resistente a tartrato) se midió utilizando células de médula ósea primarias de ratón y células Raw264.7
15 (TIB-71^{MR}, ATCC, U.S).

RANKL (activador de receptor de ligando B NF-kappa), que es esencial para células de médula ósea primarias de ratón y células Raw264.7, se conoce para controlar la diferenciación de células de osteoclastos. Para evaluar los
20 efectos inhibidores del derivado de indenona en células de osteoclastos, el manchado y la medición de TRAP de la actividad de TRAP se condujeron en el día 5 después del tratamiento del derivado de indenona inventivo en varias concentraciones de 0.1, 1, 10 y 100 μ M junto con RANKL. Los
25 resultados se muestran en la Fig. 1 y la Tabla 1.

5

10

15

20

25

En la Tabla 1, la actividad de ALP se refiere a la actividad osteoclástica que involucra osteogénesis, de la cual el valor más alto indica el compuesto de tratamiento que es más eficaz y la actividad de TRAP significa la actividad osteoclástica que facilita la resorción ósea, de la cual el valor más bajo indica el compuesto tratado que es más eficaz.

Como se muestra en la Fig. 1, los efectos inhibidores de los compuestos en la resorción ósea por las células osteoclásticas son dependientes de la concentración del compuesto tratado.

Ejemplo Experimental 3: Efectos de los derivados de indenona en la osteogénesis *in vivo*

La formación ósea se regula por la vía de la síntesis de la matriz ósea formada en la diferenciación de células de osteoclastos. Para evaluar los efectos de los derivados de indenona de la presente invención en osteogénesis, el cráneo de rata SD se expuso en un tamaño de 6 mm de diámetro y a la esponja de colágeno del mismo, 0.5 mg del compuesto del Ejemplo 1 se trató, seguido por sutura de la epidermis. Dos semanas después, la rata se sacrificó y el cráneo se extrajo para observar la formación ósea utilizando micro-CT. Además, el cráneo tratado con un vehículo como un control y el cráneo tratado con 2µg de BMP-2, el cual facilita la formación ósea, como un control positivo se observaron de acuerdo con los mismos procedimientos.

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Como se muestra en la Fig. 2, los derivados de indenona de la presente invención es efectiva en la formación ósea, comparado con los controles.

5 **Ejemplo Experimental 4: Efectos de los derivados de indenona en la resorción ósea in vivo**

La mayoría de la eficacia farmacológica de los agentes terapéuticos para la osteoporosis se ha evaluado utilizando un animal, antes que un humano. Particularmente,
10 como un animal modelo para la osteoporosis que ocurre después de la menopausia, se han utilizado ratas hembras ovariectomizadas por su similitud con mujeres después de la menopausia. Para examinar los efectos de los derivados de indenona en la resorción ósea, ratas SD hembras y ratones DDY
15 hembras se sometieron a la ovariectomía. Después las ratas o ratones se anestesiaron al inyectar abdominalmente 25 mg/kg de pentobarbital sódico (Choongwae pharma coporation), el pelaje de la región abdominal se rasuró y el área de operación se esterilizó. Aproximadamente 1.5 cm de piel
20 abdominal, músculo abdominal y peritoneo se cortaron en el medio bajo condición aséptica y el ovario se expuso, seguido por la remoción de ovarios tanto izquierdos como derechos después de la ligadura de los oviductos utilizando hilos de seda. Luego, peritoneo, músculo abdominal y piel se suturaron
25 con hilos de seda. El grupo Sham, animales operados en la

cirugía como en las ratas ovariectomizadas excepto para remover el ovario, se empleó para comparar los efectos.

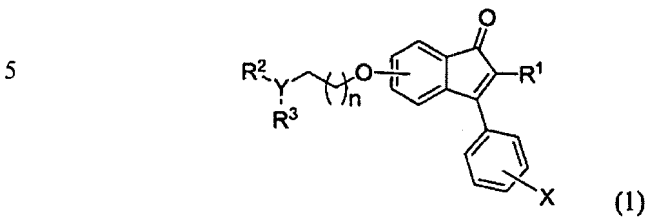
Para examinar si el derivado de indenona tiene el efecto en modelos de osteoporosis, el compuesto del Ejemplo 1
5 se administró oralmente una vez al día durante 4 semanas en varias concentraciones, seguido por el análisis de la densidad ósea, utilizando el sistema micro-CT *in-vivo* de alta resolución (explore Locus scanner, GE Health Care, U.S.; resolución de exploración: 45µm).

10 Como se muestra en las FIGS. 3A y 3B, las densidades óseas disminuidas mediante la ovariectomía se incrementaron significativamente por la administración de 4 semanas del derivado de indenona del Ejemplo 1.

Mientras que la invención se ha descrito con
15 respecto a las modalidades específicas anteriores, debe ser reconocido que varias modificaciones y cambios se pueden hacer a la invención por aquellos expertos en la técnica que también caen dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de indenona de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



caracterizado porque,

n es 0, 1 o 2;

10 X es uno o más sustituyentes introducidos a la posición orto, meta o para del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno halógeno, -CN, -CF₃, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y cicloalcoxi de C₃₋₈;

15 R¹ es arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y es CH, N, N⁺(-alquilo de C₁₋₆), o N⁺(-O⁻); y

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o son fusionados junto con Y para formar
20 cicloalquilo de C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros,

en el cual el arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros son cada uno independientemente y opcionalmente
25 sustituidos con por lo menos un sustituyente seleccionado

del grupo que consiste de halógeno, oxo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, amino, hidroxilo, carboxi, carbamilo, nitro, tiol, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-10} , cicloalcoxi de C_{3-8} , arilo de C_{6-10} , ariloxi de C_{6-10} ,
5 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^4$,
 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, R^4 y R^5 que son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-10} .

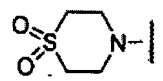
2. El compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es arilo de C_6 o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de halógeno y alcoxi de C_{1-6} .

3. El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es fenilo sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi.

20 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 y R^3 son fusionados junto con Y para formar el grupo heterocicloalquilo de 10 miembros que es no sustituido o sustituido con $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^4$, R^4 que es alquilo de C_{1-6} .

25 5. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 4, caracterizado porque R² y R³ son fusionados

junto con Y para formar morfolinilo; ; o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con -S(O₂)CH₃.

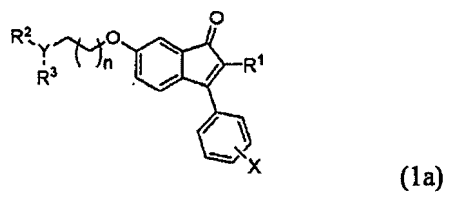
5 6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es uno o más sustituyentes introducidos a la posición orto, meta o para del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno y halógeno.

10 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque X es hidrógeno 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 1 o 2.

15 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es CH o N.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un derivado de indenona de la fórmula (1a) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde, n, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los mismos significados
25 como se definen en la reivindicación 1.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 es arilo de C_6 o heteroarilo de 6 a 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de halógeno y
5 alcoxi de C_{1-6} .

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^1 es fenilo que es sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi; o piridilo, pirimidilo, quinolilo o isoquinolilo,
10 cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con por lo menos uno seleccionado de flúor y metoxi.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^2 y R^3 son fusionados junto con Y para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 a
15 10 miembros, que es no sustituido o sustituido con $-S(O_2)R^4$, R^4 que es alquilo de C_{1-6} .

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^2 y R^3 son fusionados

20 junto con Y para formar morfolinilo; ; o un grupo piperidinilo o piperazinilo sustituido con $-S(O_2)CH_3$.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque X es uno o más sustituyentes introducidos a la posición orto, meta o para
25 del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de

hidrógeno y halógeno.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque X es hidrógeno, 2,4-difluoro o 3,5-difluoro.

5 17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un derivado de indenona seleccionado de los compuestos listados enseguida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 10 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 2) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 3) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 15 4) 4-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzamida;
- 5) 3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-benzonitrilo;
- 6) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 20 7) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 8) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 9) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-fenil-1H-

- inden-1-ona;
- 10) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(fenil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 11) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1H-inden-1-ona;
- 5 12) 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)benzonitrilo;
- 13) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 14) N-(3-(6-(2-morfolinoetoxi)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il)-fenil)acetamida;
- 10
- 15) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(isoquinolin-4-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 16) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(naftalen-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 15 17) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 18) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 19) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 20
- 20) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-aminofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 21) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-fenoxifenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 25 22) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-fenil-1H-inden-

- 1-ona;
- 23) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 24) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-
5 1H-inden-1-ona;
- 25) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 26) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 10 27) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 28) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 29) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
15
- 30) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 31) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;
- 20 32) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 33) 6-(2-morfolinoetoxi)-2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;
- 34) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(3,4-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
25

- 35) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 36) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 37) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 38) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-1H-inden-1-ona;
- 39) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(pirimidin-10 5-il)-1H-inden-1-ona;
- 40) yoduro de 4-metil-4-(2-{[2-(1-metilpiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 41) yoduro de 1-metil-3-{6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1-oxo-3-fenil-1H-inden-2-il}piridin-1-io;
- 15 42) 4-oxido-4-(2-{[1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 43) 4-oxido-4-(2-{[2-(1-oxidopiridin-1-io-3-il)-1-oxo-3-fenil-1H-inden-6-il]oxi}etil)morfolin-4-io;
- 44) 4-(2-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)-20 etil)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo;
- 45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 46) 6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 47) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2,3-bis[4-

- (trifluorometil) fenil] -1H-inden-1-ona;
- 48) 2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-3-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 49) 6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-3-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 50) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-inden-1-ona;
- 51) 2-(3,4-difluorofenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona;
- 10 52) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 53) 3-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-1H-inden-1-ona;
- 54) 3-(4-clorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-etoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- 15 55) 4-(3-(1-oxo-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)-propil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 56) 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 20 57) 6-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 58) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 59) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25

- 60) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 61) 3-(3,5-difluorofenil)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 62) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 63) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 64) 4-(3-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)propil)piperazin-1-carboxilato de ter-
10 butilo;
- 65) 6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 66) 6-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
15
- 67) 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 68) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 20 69) 4-(2-(3-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-(piridin-3-il)-1H-inden-6-iloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo;
- 70) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 71) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
25

- 72) 6-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 5 74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 75) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(isopentiloxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 76) 6-(2-ciclohexiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 10 77) 6-(2-ciclopentiletoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 78) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)-1H-inden-1-ona;
- 15 79) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)-1H-inden-1-ona;
- 80) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 81) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 20 82) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 83) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-1H-inden-1-ona;
- 25 84) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-

- inden-1-ona;
- 85) 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 86) 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 5
- 87) 2-(1-metil-1H-indol-5-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 88) 2-(1H-indol-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 10
- 89) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 90) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(1H-pirrol-2-il)-1H-inden-1-ona;
- 91) 6-(2-morfolinoetoxi)-2-(benzofuran-2-il)-3-fenil-1H-inden-1-ona;
- 15
- 92) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 93) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 20
- 94) 3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-2-p-tolil-1H-inden-1-ona;
- 95) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 96) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 25

- 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 98) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 5 99) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 100) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 101) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 10 102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 103) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 15 104) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 105) 3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 106) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 20 107) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il]propoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 108) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 25

- 109) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona;
- 110) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-1H-inden-1-ona;
- 5 111) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]propoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 112) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-*p*-tolil-1H-inden-1-ona;
- 113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-10 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;
- 115) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 15 116) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1H-inden-1-ona;
- 117) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 118) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-20 [4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;
- 119) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- 120) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-*p*-tolil-1H-inden-1-ona;
- 25 121) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[1-

- (metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-inden-1-ona;
- 123) 3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 5 124) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 125) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 10 126) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-1*H*-inden-1-ona;
- 127) 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(quinolin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 128) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 15 129) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 130) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-4-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 20 131) 5-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-*p*-tolil-1*H*-inden-1-ona;
- 132) 5-(2-morfolinoetoxi)-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1*H*-inden-1-ona;
- 133) 3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(piridin-3-il)-1*H*-inden-1-ona;
- 25 134) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-

(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

135) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-p-tolil-1H-inden-1-ona; y

136) 5-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-2-(3-

5 fluoro-4-metilfenil)-3-fenil-1H-inden-1-ona.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un derivado de indenona seleccionado de los compuestos listados enseguida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10 1) 6-(2-morfolinoetoxi)-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

45) 6-[2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi]-3-fenil-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

73) 3-(3,5-difluorofenil)-6-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

74) 6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-3-(3,5-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

82) 6-(2-morfolinoemoxi)-3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

20 97) 3-(3,5-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-{2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;

102) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona;

113) 3-(2,4-difluorofenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona;

25

- 114) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-1H-inden-1-ona; y
- 122) 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(2,4-difluorofenil)-6-{2-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1H-inden-1-ona.

5 **19.** Una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad ósea, caracterizada porque comprende el compuesto o sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 como un ingrediente activo.

10 **20.** La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la enfermedad ósea se selecciona del grupo que consiste de osteoporosis, desorden de crecimiento óseo, fracturas óseas, enfermedad periodontal, enfermedad de Paget, carcinoma metastático y artritis reumatoide.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un derivado de indenona de la fórmula (1) es efectivo en aumentar la actividad de células osteoblásticas e inhibir la resorción ósea por las células osteoclasticas, y
5 una composición farmacéutica que comprende el derivado de indenona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para prevenir o tratar enfermedades óseas tal como la osteoporosis.

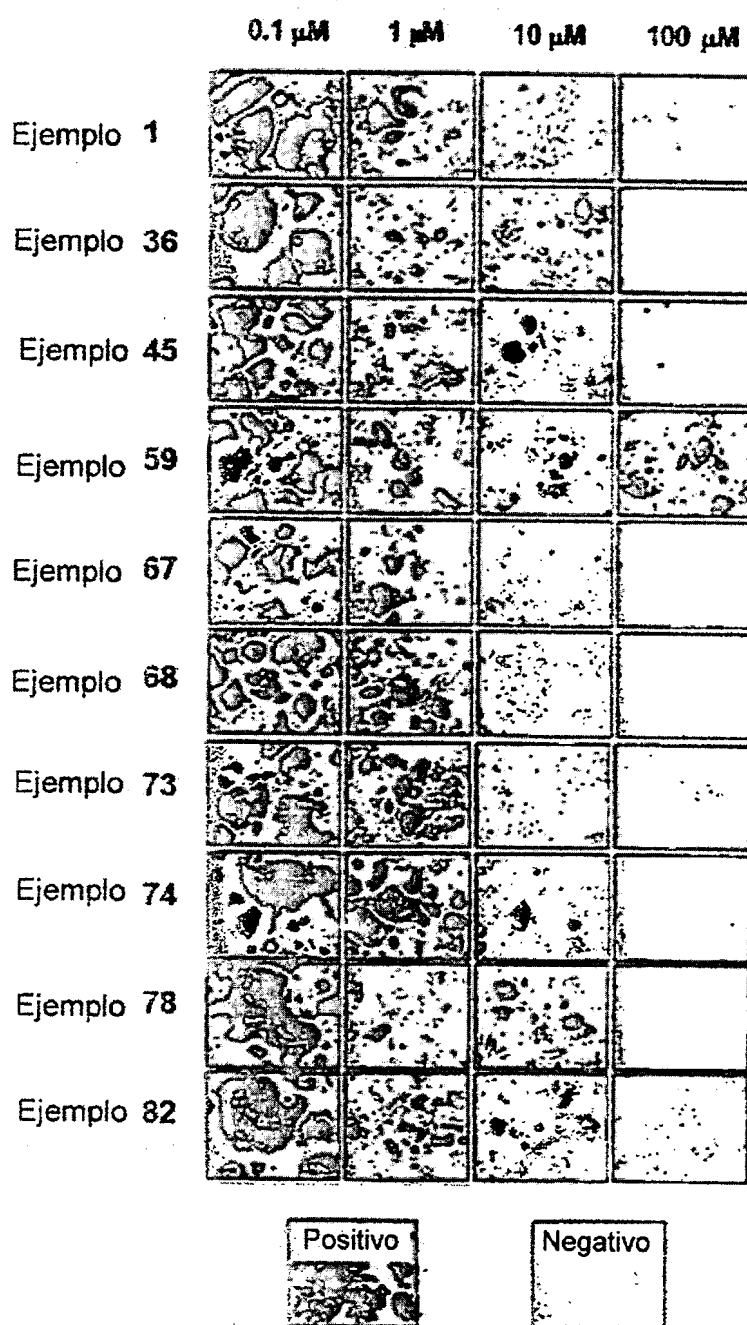
10

15

20

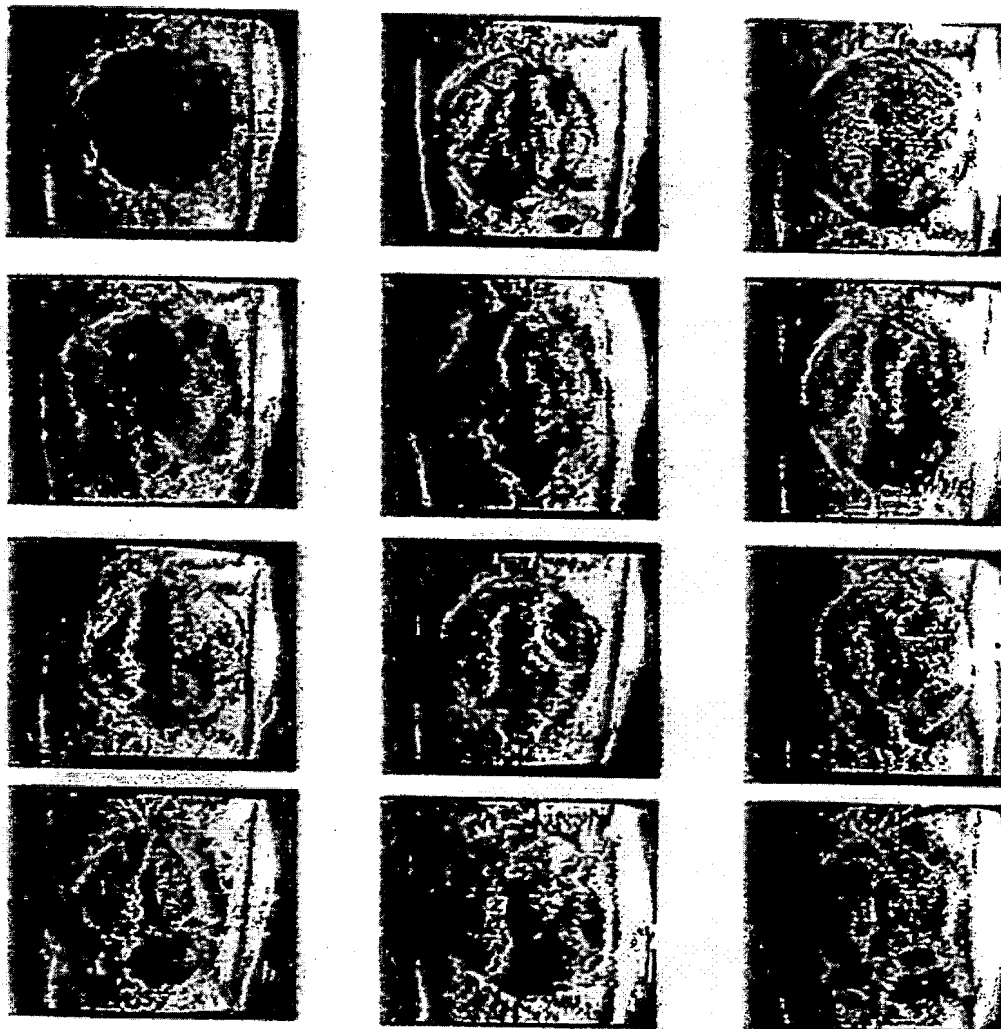
1/3

FIG. 1



2/3

FIG. 2



Vehículo

BMP-2
(2µg/cabeza)

Ejemplo 1
(0.5mg/cabeza)

3/3

FIG. 3A
Modelo de Ratón DDY

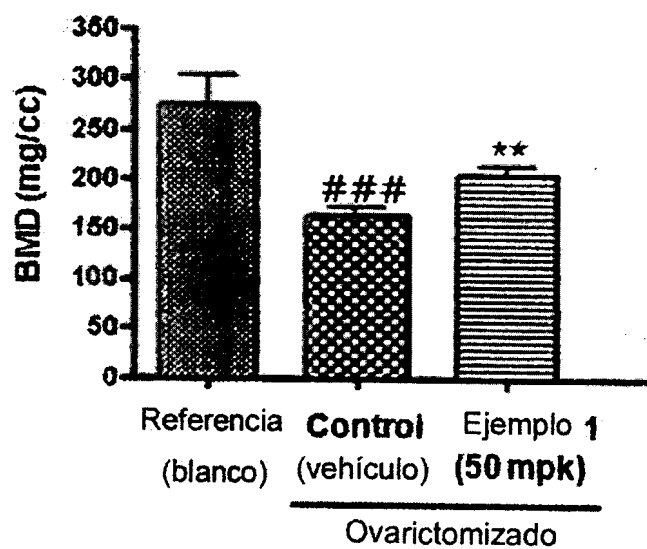
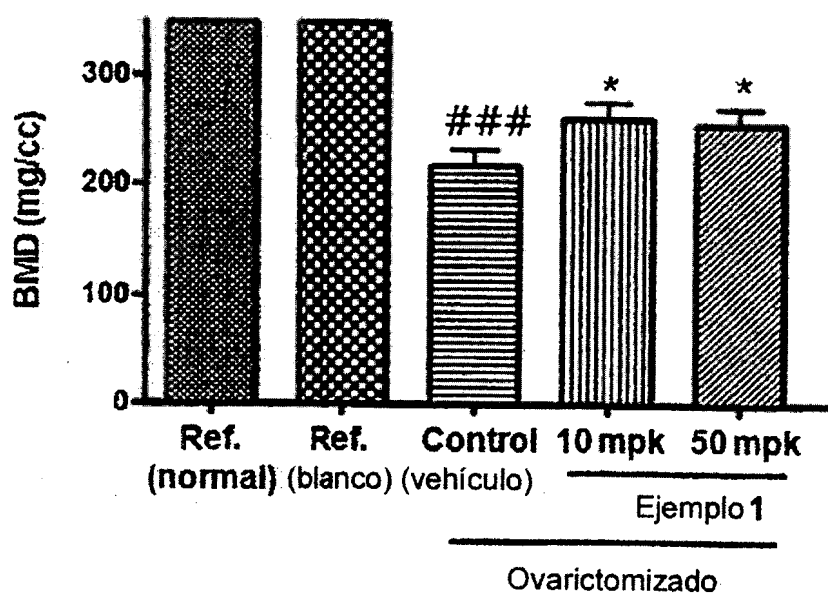


FIG. 3B
Modelo de Rata SD



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCA910062KIT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/KR2009/006085	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 OCTOBER 2009 (21.10.2009)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 11 SEPTEMBER 2009 (11.09.2009)
Applicant KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figure is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2009/006085**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***C07D 265/33(2006.01);*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 265/33; A01N 29/04; A61K 31/12; G01N 33/543; G01N 33/53; A61K 31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), Pubmed, Google & Keywords: idenone, osteoblast, osteoporosis; STN (Registry, CAPlus)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KERR, D.J. et al., The concise synthesis of chalcone, indanone and indenone analogues of combretastatin A4, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, Vol.15, No.5, pp.3290-3298 See abstract and figure 1.	1-20
A	MCDEVITT, R.E. et al., Estrogen receptor ligands, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, Vol.15, No.12, pp.3137-3142 See abstract, figure 1, scheme 1 and tables 1-2.	1-20
A	US 2005-0130221 A1 (BERNARD FLYNN et al.) 16 June 2005 See abstract, paragraph [0294] and claims 1-31.	1-20
A	US 2003-0166643 A1 (ROBERT, E. MCDEVITT et al.) 04 September 2003 See abstract, examples 10, 20 and claims 1-21.	1-20
A	WO 2009-038731 A2 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK et al.) 26 March 2009 See claim 18.	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 OCTOBER 2010 (18.10.2010)

Date of mailing of the international search report

19 OCTOBER 2010 (19.10.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

KANG-PIL KIM

Telephone No. 82-42-481-8393



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2009/006085

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005-0130221 A1	16.06.2005	AU 2002-227786 B2	24.04.2008
		AU PR28-3801 D0	01.03.2001
		CA 2435545 A1	08.08.2002
		EP 1363880 A1	26.11.2003
		EP 1363880 A4	08.10.2008
		JP 2004-528296 A	16.09.2004
		JP 2004-528296 T	16.09.2004
		NZ 527029 A	24.06.2005
		US 2005-130221 A1	16.06.2005
		WO 02-060872 A1	08.08.2002
US 2003-0166643 A1	04.09.2003	US 6903238 B2	07.06.2005
WO 2009-038731 A2	26.03.2009	EP 2203049 A2	07.07.2010

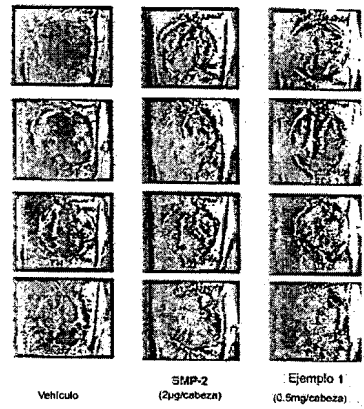
Sobre
con
Artes

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 10-2009-0085954 11/09/2009 KR			(51) Int Cl: C07D 265/033 (71) Solicitante(s) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (72) Inventor(es) JUNG NYOUNG HEO Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/04/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21/10/2009 No. de solicitud PCT/KR2009/006085			(87) Publicación internacional Fecha: 17/03/2011 N° publicación: WO 2011/030955 A1		
(54) Título: DERIVADO DE INDENONA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL MISMO					

Resumen:

Un derivado de indenona de la fórmula (1) es efectivo en aumentar la actividad de células osteoblásticas e inhibir la resorción ósea por las células osteoclasticas, y una composición farmacéutica que comprende el derivado de indenona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para prevenir o tratar enfermedades óseas tal como la osteoporosis.

FIG. 2



234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022120	
				Bogotá D.C., Marzo 02 de 2012 - 10:18:34	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716580	02/03/2012	20.910.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-041482- -00000-0000					
Fecha: 2012-03-09 11:57:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235					
Colo: 19178-841-001-4.					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 2 de 2012 - 10:18:38					

235

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0019238

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2012 - 07:20:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716576	24/02/2012	88.600.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	300.000.00	300.000.00
				\$300.000.00

SON: *** TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041482- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 11:57:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

Colo: 19178 - 841 - 001 - 4.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 27 de 2012 - 07:20:45



No. 12-041482- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 11:57:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 235

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐