



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-051569- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:37:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

21. EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS DE 3,5-DICIANO-4-(1H-INDAZOL-

54. TITULO **5-IL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA FLUORO-**

SUSTITUIDOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

71. SOLICITANTE _____

BERLIN, ALEMANIA

DOMICILIO _____

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

74. APODERADO _____

22. BOGOTA, D.C., _____

PETITORY		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		No. 12-051569- -00000-0000	
Fecha: 2012-03-27 16:37:08		Dep. 2020 DIR.NUEVASCR	
Tra. 11 PATENTEIYII		Eve: 378 FASENACIONALI	
Act. 411 PRESENTACION		Folios: 129	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 ☒ Patente de Invención SOLICITUD DE: ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstr 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail: IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. Otro Cual: Número:	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT C.E. Otro Cual Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA	
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: Dirección: VER HOJA ANEXA Nacionalidad o Domicilio:	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/064648 Fecha: 01 - 10 -10 Publicacion Internacional No. WO 2010/042368 A1 Fecha: 14 - 04 - 11			
6 Titulo (54) DERIVADOS DE 3,5-DICIANO-4-(1H-INDAZOL-5-IL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA FLUORO-SUSTITUIDOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS MISMOS			
7 Clasificación internacional (51)			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen EP	(32) Fecha 06/10/2009
			(31) Número de Solicitud 09172304.9
9 Comprobante de pago No. Fecha:			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

- 1) **MICHELS, Martin**
Hoffnungsthaler Str. 9,
51109 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **FOLLMANN, Markus**
Ringstr. 61,
42489 Wülfrath ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **VAKALOPOULOS, Alexandros**
Heinrich-Heine-Str. 79a,
40721 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Griega
- 4) **ZIMMERMANN, Katja**
Bockumerstr. 370 b,
40489 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **TEUSCH, Nicole**
Ringstr. 61,
42489 Wülfrath, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 6) **LOBELL, Mario**
Am Eigenbach 16,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 7) **BIERER, Donald**
46 Hilltop Road Bethany,
Connecticut 06524, USA
Nacionalidad: Estadounidense
- 8) **ENGEL, Karen**
Goethestr. 55,
42327 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 9) **KISSEL, Maria**
Katernberger Str. 246,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO 2010/042368 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 03 November 2010 (03.11.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC091035-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/064648	International filing date (day/month/year) 01 October 2010 (01.10.2010)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 06 October 2009 (06.10.2009)
Applicant Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
06 October 2009 (06.10.2009)	09172304.9	EP	15 October 2010 (15.10.2010)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit or obtain and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the receiving Office or the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

Derivados de 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
fluoro-sustituídos y procedimientos de uso de los mismos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3,5-diciano-4-
5 (1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina fluoro-sustituídos que tienen actividad inhibidora de la proteína tirosina quinasa, a un procedimiento para la elaboración de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el c-Met o de afecciones mediadas por el c-Met, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

10 El cáncer es una de las enfermedades comunes más ampliamente difundidas. Más de 4,4 millones de personas en todo el mundo se diagnosticaron de cáncer de mama, de colon, ovárico, de pulmón o de próstata en 2002, y más de 2,5 millones de personas murieron de estas enfermedades devastadoras (Globocan 2002 Report, [http://www-dep.iarc.fr/globocan/down-](http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm)
15 [loads.htm](http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm)). Sólo en los Estados Unidos, se pronosticaron más de 1,25 millones de casos nuevos y más de 500.000 muertes de cáncer en 2005. La mayor parte de estos nuevos casos se espera que sean cánceres de colon (~100.000), de pulmón (~170.000), de mama (~210.000) y de próstata (~230.000). Tanto la incidencia como la prevalencia del cáncer se pronostica
20 que aumentará en aproximadamente un 15% durante los próximos diez años, reflejando una tasa de crecimiento medio del 1,4% (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005; http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp).

25 Hay muchas maneras en las que se pueden presentar los cánceres, que

son una de las razones por las que su terapia es difícil. Una manera es la transformación de células mediante oncoproteínas, que se presenta a partir de proteínas celulares normales por mutaciones genéticas, y que dan como resultado una activación no fisiológica de estas proteínas. Una familia de

5 proteínas a partir de la que se deriva un buen número de oncoproteínas son las tirosina quinasas (por ejemplo .src quinasa) y en particular el receptor de la tirosina quinasa (RTK). En las últimas dos décadas, numerosas vías de investigación han demostrado la importancia de la señalización mediada por el receptor de la tirosina quinasa (RTK) en la regulación del crecimiento celular

10 en mamíferos. Recientemente, se han logrado resultados clínicos con inhibidores selectivos de molécula pequeña de la tirosina quinasa como agentes antitumorales.

El receptor de c-Met también es un receptor de tirosina quinasa. Su potencial oncogénico se identificó a principios de los años 80, cuando se aisló

15 una proteína Met mutada a partir de una línea celular de osteosarcoma humano inducido químicamente que contenía el dominio quinasa del gen Met fusionado a un dominio de dimerización en su extremo N terminal [C.S. Cooper et al., Nature 311: 29-33 (1984)].

La proteína Met celular es una proteína transmembranar heterodimérica

20 sintetizada como un precursor de 190 kd de cadena individual [G.A. Rodrigues y col., *Mol. Cell Biol.* 11: 2962-70 (1991)]. El precursor se escinde intracelularmente después del residuo de aminoácido de 307 kd para formar una cadena α de 50 kd y una cadena β de 145 kd, que están conectadas por enlaces disulfuro. La cadena α es completamente extracelular, mientras que la

25 cadena β abarca la membrana plasmática. La cadena β se compone de un

dominio de sema N-terminal que, junto con la cadena α media la unión de ligandos. El resto del ectodominio de la cadena β está compuesto por un dominio rico en cisteína y cuatro dominios de inmunoglobulina y se continúa por la región transmembrana y el dominio intracelular. El dominio intracelular
5 contiene un dominio de yuxtamembrana, el dominio quinasa y un dominio C-terminal, que median en la señalización a niveles inferiores. Tras la unión de un ligando, se induce una dimerización del receptor y el dominio de quinasa se activa mediante una cascada de etapas de autofosforilación de la tirosina en la región de la yuxtamembrana (Y1003), el bucle de activación de quinasa (Y1234
10 e Y1235) y el dominio carboxiterminal (Y1349 e Y1356). Las Y1349 e Y1356 fosforiladas comprenden el lugar de anclaje multisustrato para la unión de las proteínas adaptadoras necesarias para señalización del c-Met a niveles inferiores [C. Ponzetto y col., *Cell* 77: 261-71 (1994)]. Uno de los sustratos más cruciales para señalización de c-Met es la proteína adaptadora de formación de
15 andamiaje Gab1, que se une bien a Y1349 o a Y1356 por medio de un sitio de unión a fosfotirosina inusual (llamado mbs: sitio de unión a met) que causa una señal intracelular única prolongada. Otro sustrato importante es la proteína adaptadora Grb2. Dependiendo del contexto celular, estos adaptadores median la activación de las señales de diversas rutas intracelulares como las rutas de
20 señalización ERK/MAPK, PI3K/Akt, Ras, JNK, STAT, NF κ B y β -catenina.

El c-Met se activa únicamente por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión y sus variantes de escisión, que es su único ligando conocido biológicamente activo [L. Naldini y col., *Oncogene* 6: 501-4 (1991)]. El HGF tiene una estructura distinta que desvela
25 similitudes con la familia de proteinasas del plasminógeno. Se compone de un

dominio aminoterminal seguido por cuatro dominios en rosquilla (kringle) y un dominio homólogo de serina proteasa, que no es activo enzimáticamente. De forma similar al c-Met, el HGF se sintetiza como un precursor de cadena individual inactivo (pro-HGF), que se escinde extracelularmente mediante
5 serina proteasas (por ejemplo activadores del plasminógeno y factores de coagulación) y se convierte en un heterodímero activo de cadenas α y β unidas por enlaces disulfuro. El HGF se une con alta afinidad a los proteoglicanos de heparán sulfato, que lo mantienen principalmente asociado con la matriz extracelular y limitan su difusión. Los análisis de la estructura cristalina indican
10 que el HGF forma un dímero, que tras unión al c-Met induce la dimerización del receptor.

El HGF se expresa en células mesenquimales, y su unión al c-Met, que se expresa ampliamente en particular en células epiteliales, da como resultado efectos pleiotrópicos en una diversidad de tejidos incluyendo las células
15 epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas. Los efectos incluyen generalmente uno o todos los fenómenos siguientes: i) estimulación de la mitogénesis; el HGF se identificó por su actividad mitogénica en hepatocitos; ii) estimulación de la invasión y la migración; en una aproximación experimental independiente, el HGF se identificó como un factor de dispersión en base a su
20 inducción de la motilidad celular ("dispersión"); y iii) estimulación de la morfogénesis (tubulogénesis). El HGF induce la formación de túbulos ramificados a partir de células de riñón caninas en una matriz de colágeno. Además, la evidencia a partir de ratones genéticamente modificados y a partir de experimentos de cultivos celulares indican que el c-Met actúa como un
25 receptor de supervivencia y protege a las células de la apoptosis [N. Tomita y

col., *Circulation* 107: 1411-1417 (2003); S. Ding y col., *Blood* 101: 4816-4822 (2003); Q. Zeng y col., *J. Biol. Chem.* 277: 25203-25208 (2002); N. Horiguchi y col., *Oncogene* 21: 1791-1799 (2002); A. Bardelli y col., *Embo J.* 15: 6205-6212 (1996); P. Longati y col., *Cell Death Differ.* 3: 23-28 (1996); E.M. Rosen, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 47: 227-234 (1993)]. La ejecución coordinada de estos procedimientos biológicos mediante el HGF da como resultado un programa genético específico denominado "crecimiento invasivo".

En condiciones normales, el c-Met y el HGF son esenciales para desarrollo embrionario en ratones, en particular para el desarrollo de la placenta y el hígado y para la migración direccional de los mioblastos a partir de los somitas de los miembros. La disrupción genética de los genes c-Met o HGF da como resultado fenotipos idénticos que muestran su interacción única. El papel fisiológico del c-Met/HGF en el organismo adulto no se entiende completamente, pero las evidencias experimentales sugieren que están implicados en la curación de heridas, regeneración de tejidos, hemopoyesis y homeostasis de tejidos.

La identificación de la oncoproteína TPR-MET fue el primer indicio de que el c-Met puede jugar un papel en la génesis tumoral. Las evidencias sustanciales adicionales se derivan a partir de ciertos enfoques experimentales diferentes. La sobreexpresión del c-Met o del HGF en células humanas y murinas induce la génesis tumoral y un fenotipo metastásico cuando se expresa en ratones desnudos. La sobreexpresión transgénica del c-Met o del HGF induce la génesis tumoral en ratones.

Curiosamente, las mutaciones sin sentido del c-Met o las mutaciones que activan el receptor se han identificado en carcinomas de riñón papilares

hereditarios (HPRC) y esporádicos así como en otros tipos de cáncer como los de pulmón, gástricos, de hígado, de cabeza y cuello, ovárico y de cerebro. De forma significativa, mutaciones específicas del c-Met en las familias de HPRC segregadas de las enfermedades, determinan un eslabón casual entre
5 activación de c-Met y cáncer humano [L. Schmidt y col., *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar y col., *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]. Las mutaciones de activación con mayor actividad de transformación se localizan en el bucle de activación (D1228N/H y Y1230H/D/C) y en el bucle P+1 adyacente (M1250T). Se han encontrado mutaciones adicionales más débiles cerca del bucle
10 catalítico y dentro del lóbulo A del dominio quinasa. Además, se han observado algunas mutaciones en el dominio de la yuxtamembrana del c-Met en tumores de pulmón que no activan directamente la quinasa, pero que estabilizan lo suficiente la proteína para hacerla resistente a la ubiquitinación y a la degradación subsiguiente [M. Kong-Beltran y col., *Cancer Res.* 66: 283-9
15 (2006); T.E. Taher y col., *J. Immunol.* 169: 3793-800 (2002); P. Peschard y col., *Mol. Cell* 8: 995-1004 (2001)]. De manera interesante, las mutaciones somáticas del c-Met se asocian con el aumento de agresividad y con las metástasis extensivas en diversos cánceres. Mientras que la frecuencia de mutaciones en la línea germinal y de mutaciones somáticas es baja (por debajo
20 del 5%), se han observado otros mecanismos principales que conducen a una desregulación de la señalización del c-Met, en ausencia de mutaciones, por mecanismos paracrinós o autocrinós. La activación paracrina se ha observado en tumores que se derivan de células mesenquimales, como osteosarcomas o rabdomiosarcomas, que producen fisiológicamente HGF, y en glioblastomas y
25 carcinomas de mama que son de origen ectodérmico.

Sin embargo, los casos más frecuentes son carcinomas donde el c-Met se sobreexpresa, como se observa en carcinomas del colon, páncreas, estómago, mama, próstata, ovario e hígado. La sobreexpresión se puede presentar, por ejemplo, por amplificación del gen como se observa en líneas
5 celulares tumorales gástricas y de pulmón. Muy recientemente, se detectó la sobreexpresión de c-Met en líneas celulares tumorales de pulmón que adquieren resistencia a la inhibición del receptor de EGF [J.A. Engelmann y col., *Science* 316: 1039-1043 (2007)]. Algunos tumores epiteliales que sobreexpresan el c-Met también co-expresan el HGF, dando como resultado un
10 bucle de estimulación autocrina de c-Met/HGF y por lo tanto eludiendo la necesidad de un derivado celular estromal del HGF.

En general, se ha encontrado que la activación aberrante de c-Met en el cáncer humano está asociada generalmente con un pronóstico pobre, independientemente del mecanismo específico [J.G. Christensen y col., *Cancer*
15 *Lett.* 225: 1-26 (2005)].

En resumen, se ha llevado a cabo un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* que validan al c-Met como un objetivo importante del cáncer, y se puede ver una relación detallada en <http://www.vai.org/met> [C. Birchmeier y col., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4: 915-25 (2003)]. Se han seguido varias estrategias para
20 atenuar señalización aberrante del Met en tumores humanos que incluyen antagonistas del HGF e inhibidores de molécula pequeña, entre otras. Algunos de los inhibidores de molécula pequeña están actualmente en desarrollo clínico, tales como ARQ-197 (Arqule), foretinib (XL-880, Exelixis/GSK) y PH-2341066 (Pfizer); se han revisado recientemente [J.J. Cui, *Expert Opin. Ther.*
25 *Patents* 17: 1035-45 (2007)].

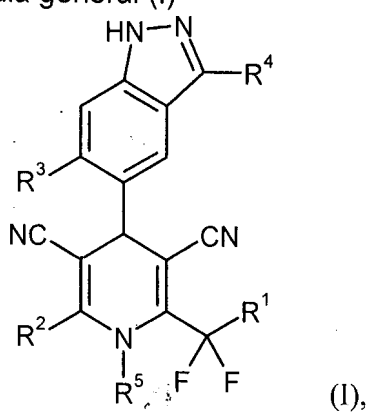
En el documento WO 2006/066011-A2, los derivados haloalquil-sustituidos de la 3-ciano-1,4-dihidropiridina con un grupo arilo o heteroarilo en posición 4 se han descrito como moduladores tanto de receptores de esteroides como de actividades de los canales de calcio, siendo de esta
5 manera especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se ha reivindicado un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer usando derivados de 4-fenil-1,4-dihidropiridina en el documento WO 2006/074419-A2.

Se han revelado recientemente diversas 3-ciano-4-heteroaril-1,4-
10 dihidropiridinas sustituidas que poseen actividad inhibidora de c-Met quinasa en el documento WO 2008/071451-A1. Durante la investigación adicional de esta nueva clase estructural de inhibidores del c-Met se desvela, sin embargo, que los compuestos candidatos estaban frecuentemente comprometidos por una biodisponibilidad oral insatisfactoria que resultó ser significativamente menor de
15 lo que se esperaba inicialmente a partir de las determinaciones de aclaramiento de sangre en ratas. Ya que la biodisponibilidad oral también depende de lo bien que se absorba un compuesto y dado el perfil farmacocinético y fisicoquímico de estos compuestos, se ha barajado la hipótesis de que una baja solubilidad y/o permeabilidad inadecuada a través del tracto gastrointestinal podrían
20 conducir a tales limitaciones en la absorción.

Por lo tanto, el problema técnico a resolver de acuerdo con la presente invención puede ser identificar compuestos alternativos con una potente actividad inhibitoria de la c-Met quinasa que desvelara un incremento en solubilidad y/o permeabilidad, conduciendo de esta manera a un incremento de
25 la fracción absorbida después de administración peroral de estos compuestos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que ciertos derivados de 3,5-diciano-4-(1*H*-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina en los que al menos uno de los grupos metilo en posición 2 y 6 se reemplazan por un grupo difluorometilo o difluorometilo sustituido presentan propiedades de permeabilidad significativamente superiores *in vitro* que también se traducen en un aumento de la biodisponibilidad oral de tales compuestos como se confirmó por estudios farmacocinéticos *in vivo* en ratas.

De esta manera, en un aspecto, la presente invención se refiere a derivados de 3,5-diciano-4-(1*H*-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina fluoro-sustituidos de fórmula general (I)



en la que

- R¹ es hidrógeno, fluoro, metilo o etilo,
- R² es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,
- 15 R³ es hidrógeno o fluoro,
- R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo,
- y
- R⁵ es hidrógeno o metilo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R⁵ es hidrógeno.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que.

R¹ es hidrógeno o fluoro.

5 En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ es hidrógeno o fluoro,

R² es metilo o difluorometilo,

R³ es hidrógeno o fluoro,

10 R⁴ es hidrógeno o metilo,

y

R⁵ es hidrógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) seleccionados del grupo que

15 consiste en los siguientes compuestos

rac-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

(4*R*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

20 (4*S*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

rac-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

(4*R*)-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-

25 dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

(4*S*)-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

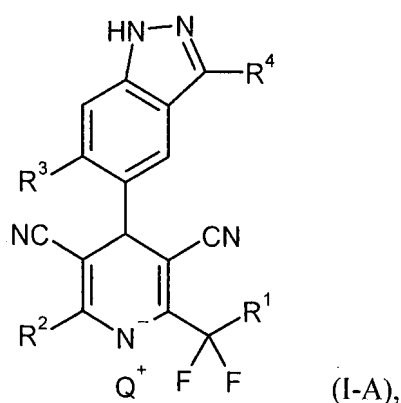
- 5 2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

y

rac-4-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo.

- 10 Además, se descubrió inesperadamente que compuestos de la presente invención que contienen un átomo de nitrógeno de la dihidropiridina no sustituido [R^5 en la fórmula (I) = H] se pueden convertir en formas salinas estables en condiciones moderadamente básicas, para obtener 1,4-dihidropiridinidas bien definidas con un átomo de nitrógeno desprotonado.
- 15 Estos descubrimientos sin precedentes proporcionan una opción adicional para incrementar la solubilidad y para influir beneficiosamente en las propiedades de absorción.

- De esta manera, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a sales de 3,5-diciano-4-(1*H*-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridinas
- 20 fluoro-sustituidas con la fórmula general (I-A)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

y

- 5 Q^+ es un catión de metal alcalino o un catión de amonio cuaternario.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a sales dihidropiridina de fórmula (I-A), en la que

Q^+ es un catión sódico o potasio o un catión de 2-hidroxiethyltrimetilamonio (colina).

- 10 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a sales dihidropiridina de fórmula (I-A), en la que

Q^+ es un catión 2-hidroxiethyltrimetilamonio (colina).

Los compuestos y sales de acuerdo con la presente invención pueden también estar presentes en forma de hidratos o solvatos.

- 15 Las sales para los fines de la presente invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, véase S. El M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19).

- Los hidratos de los compuestos o sales de la presente invención son
20 composiciones estequiométricas de los compuestos o sales con agua, tales

como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos.

Los solvatos de los compuestos o sales de la presente invención son composiciones esteriométricas de los compuestos o sales con disolventes.

Un cación amonio cuaternario en el contexto de la presente invención se refiere a un catión tetraalquilamonio que tiene cuatro grupos idénticos o diferentes, de cadena lineal o ramificada unidos al átomo de nitrógeno, en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en el que cada grupo alquilo puede estar adicionalmente sustituido con un grupo hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar preferentemente son: tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra-*n*-butilamonio y 2-hidroxietiltrimetilamonio (colina).

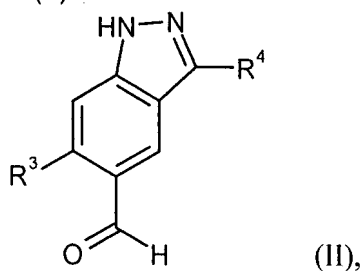
Los compuestos y sales de la presente invención pueden, bien por la naturaleza de los centros asimétricos o bien por rotación restringida, estar presentes en forma de isómeros (enantiómeros, diastereómeros). Cualquier isómero puede estar presente en el que el centro asimétrico está en configuración (*R*)-, (*S*)-, o (*R,S*).

Todos los isómeros, estén separados, puros, parcialmente puros, o en una mezcla diastereomérica o racémica, de los compuestos de la presente invención están abarcados dentro del ámbito de la presente invención. Se apreciará que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan las realizaciones preferidas. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se pueden llevar a cabo con técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden separar mezclas diastereoméricas en los isómeros individuales por procedimientos cromatográficos o cristalización, y se pueden separar racematos en los enantiómeros respectivos bien por procedimientos cromatográficos en fases

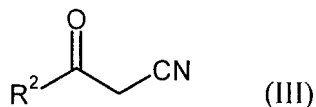
quirales o bien por resolución.

Además, todas las formas tautómeras posibles de los compuestos y las sales descritas anteriormente están incluidas de acuerdo con la presente invención.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I) y/o las sales de dihidropiridina de fórmula general (I-A), caracterizado porque un indazolilaldehído de fórmula (II)

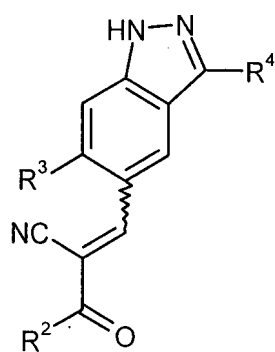


- 10 en la que R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente, se hace reaccionar primero con un cetonitrilo de fórmula (III)



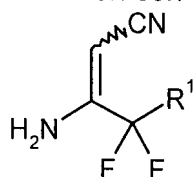
o con un enolato sódico del mismo, en la que R^2 tiene el significado descrito anteriormente,

- 15 en presencia de un ácido, una combinación ácido/base y/o un agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (IV)



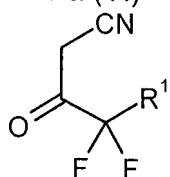
(IV),

en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente,
y el último se condensa después bien con un enaminonitrilo de fórmula (V)



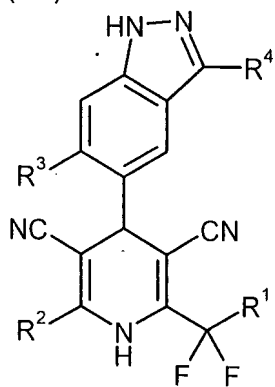
(V),

5 en la que R^1 tiene el significado descrito anteriormente,
o bien con un cetónitrilo de fórmula (VI)



(VI),

en la que R^1 tiene el significado descrito anteriormente,
en presencia de una fuente de amoníaco tal como acetato de amonio para dar
10 el compuesto de fórmula (I-B)



(I-B),

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente,
opcionalmente seguido por

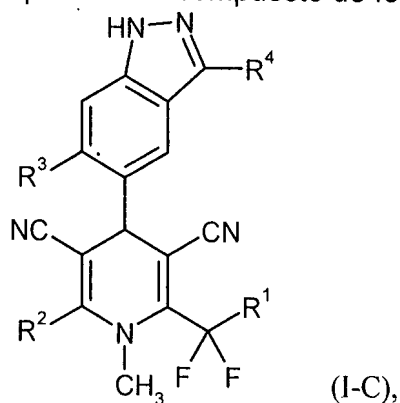
[A] N-metilación de dihidropiridina empleando un compuesto de fórmula (VII)



5 en la que

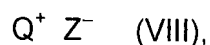
X representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato, tosilato
o sulfato,

en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-C)



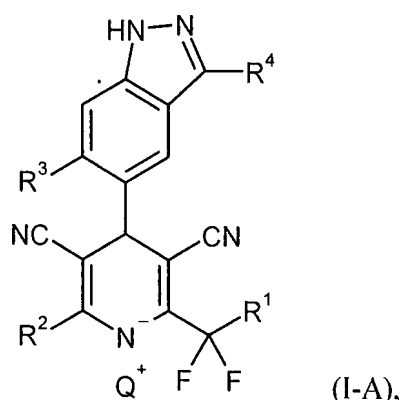
10 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente,
o

[B] formación de una sal de dihidropiridina por tratamiento con un agente de
fórmula (VIII)



15 en la que Q^+ tiene el significado descrito anteriormente,
y

Z^- representa un anión básico tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato,
para obtener la sal 1,4-dihidropiridinida de fórmula (I-A)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q^+ tienen los significados descritos anteriormente, y opcionalmente seguida, donde sea apropiado, por (i) la separación de los compuestos (I-B) y (I-C) en sus respectivos enantiómeros, usando
 5 preferentemente procedimientos cromatográficos, y/o (ii) la conversión de los compuestos (I-B) y (I-C) o las sales (I-A) en sus respectivos hidratos o solvatos por tratamiento con los disolventes correspondientes.

La secuencia del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV), (IV) + (V) $\rightarrow$ (I-B) se puede realizar en dos etapas separadas como se describe anteriormente, o
 10 usando un procedimiento en una sola etapa, es decir sin aislamiento explícito de compuesto intermedio (IV); en algunos casos, dependiendo de la reactividad de reactivos individuales, puede ser también factible llevar a cabo una reacción de condensación de tres componentes en un matraz de los compuestos (II), (III) y (V) [para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas en general, véanse, por
 15 ejemplo, D.M. Stout, A.I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223-243; H. Meier y col., *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1888; H. Meier y col., *ibid.* **1977**, 1895; H. Meier y col., *ibid.* **1976**, 1762; F. Bossert y col., *Angew. Chem.* **1981**, 93, 755].

Las etapas del procedimiento (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) y (IV) + (V)/(VI) $\rightarrow$ (I-B) se realizan generalmente en un disolvente inerte a una temperatura que varía
 20 desde +20°C al punto de ebullición del disolvente a presión atmosférica.

Los disolventes adecuados para este propósito son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol o *n*-pentanol, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, 5 tetraclorometano, tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o clorotolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetonitrilo o ácido acético. Es también factible usar mezclas de estos disolventes. La reacción $(II) + (III) \rightarrow (IV)$ se realiza preferentemente en diclorometano, tolueno, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *n*-pentanol a la temperatura de reflujo respectiva a presión atmosférica, y la reacción $(IV) + (V)/(VI) \rightarrow (I-B)$ se realiza preferentemente en 10 etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, xileno o ácido acético a temperatura de reflujo a presión atmosférica.

La reacción $(II) + (III) \rightarrow (IV)$ puede tener lugar ventajosamente en 15 presencia de un ácido o de una combinación ácido/base y opcionalmente de un agente deshidratante tal como, por ejemplo, tamices moleculares. Ejemplos de catalizadores ácidos adecuados son ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico; bases adecuadas son en particular piperidina o piridina. Dependiendo de la reactividad de los componentes, se 20 puede realizar la conversión $(IV) + (V) \rightarrow (I-B)$ sin reactivos auxiliares adicionales o se puede facilitar mediante un ácido, tal como un ácido acético, o mediante una base amina terciaria, tal como trietilamina o piridina. La reacción $(IV) + (VI) \rightarrow (I-B)$ se realiza normalmente en presencia de un ácido; preferentemente, se usa ácido acético como catalizador y como disolvente o 25 codisolvente.

Las fuentes de amoniaco adecuadas para la reacción $(IV) + (VI) \rightarrow (I-B)$ son, por ejemplo, formiato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio o hidrogenosulfato de amonio; se da preferencia al acetato de amonio.

Los disolventes inertes para la reacción de metilación $(I-B) + (VII) \rightarrow (I-C)$ son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, *terc*-butil metil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como acetoniitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. Es también factible usar mezclas de estos disolventes. Preferentemente, se emplean diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos.

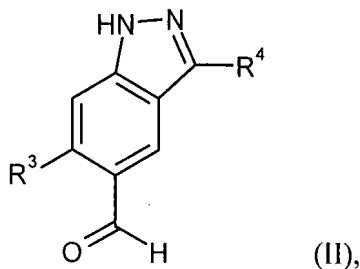
Las bases adecuadas para la etapa del procedimiento $(I-B) + (VII) \rightarrow (I-C)$ son en particular carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico o potasio, alcóxidos alcalinos impedidos estéricamente tales como *terc*-butóxido sódico o potasio, amidas alcalinas impedidas estéricamente tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Se usan preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro sódico.

La reacción $(I-B) + (VII) \rightarrow (I-C)$ se lleva a cabo generalmente a presión

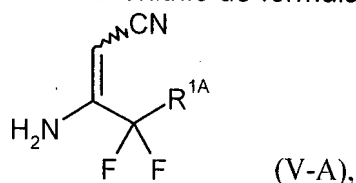
atmosférica en un intervalo de temperatura de -20°C hasta $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente de 0°C a $+50^{\circ}\text{C}$.

En la reacción de la formación de la sal (I-B) + (VIII) $\rightarrow$ (I-A), el agente (VIII) se emplea normalmente como una solución acuosa, y la conversión se realiza preferentemente en un disolvente miscible en agua, tal como etanol o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía desde $+20^{\circ}\text{C}$ al punto de ebullición del disolvente a presión atmosférica.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es difluorometilo, o en la que R^1 es fluoro y R^2 es trifluorometilo [es decir compuestos de fórmula (I) con una 2,6-disustitución simétrica de la dihidropiridina] y las sales correspondientes de fórmula (I-A) pueden prepararse alternativamente mediante condensación del indazolilaldehído de fórmula (II)



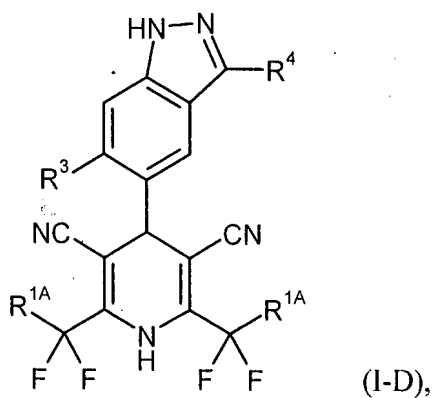
en la que R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente, con dos equivalentes de un enamionitrilo de fórmula (V-A)



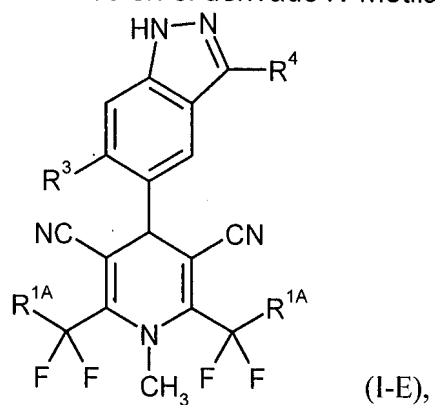
en la que

R^{1A} representa hidrógeno o fluoro,

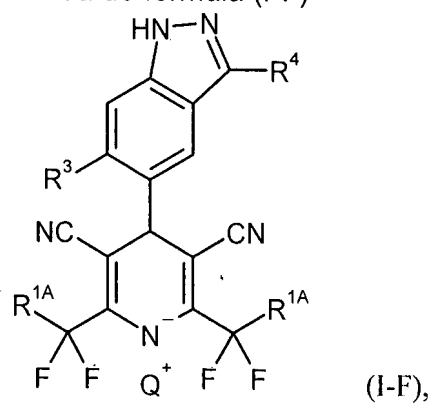
en presencia de un ácido y opcionalmente de un agente deshidratante para dar el compuesto de fórmula (I-D)



en la que R^{1A} , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente,
que después pueden convertirse en el derivado *N*-metilado de fórmula (I-E)



5 en la que R^{1A} , R^3 y R^4 tienen los significados descritos anteriormente,
o la sal de 1,4-dihidropiridinida de fórmula (I-F)



en la que R^{1A} , R^3 , R^4 y Q^+ tienen los significados descritos anteriormente,
por analogía con las transformaciones [A] y [B], respectivamente, como se

describe anteriormente.

La etapa del procedimiento $(II) + (V-A) \rightarrow (I-D)$ se realiza normalmente en disolventes orgánicos próticos como alcoholes, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *terc*-butanol o *n*-pentanol, o como ácido acético. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Ventajosamente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, opcionalmente con un agente deshidratante, tal como tamices moleculares, como aditivo adicional. Preferentemente, el ácido acético se usa simultáneamente como disolvente y como catalizador ácido.

La reacción $(II) + (V-A) \rightarrow (I-D)$ se realiza generalmente a una temperatura que varía desde +20°C hasta el punto de ebullición del disolvente respectivo a presión atmosférica, preferentemente en un intervalo de +60°C hasta +120°C.

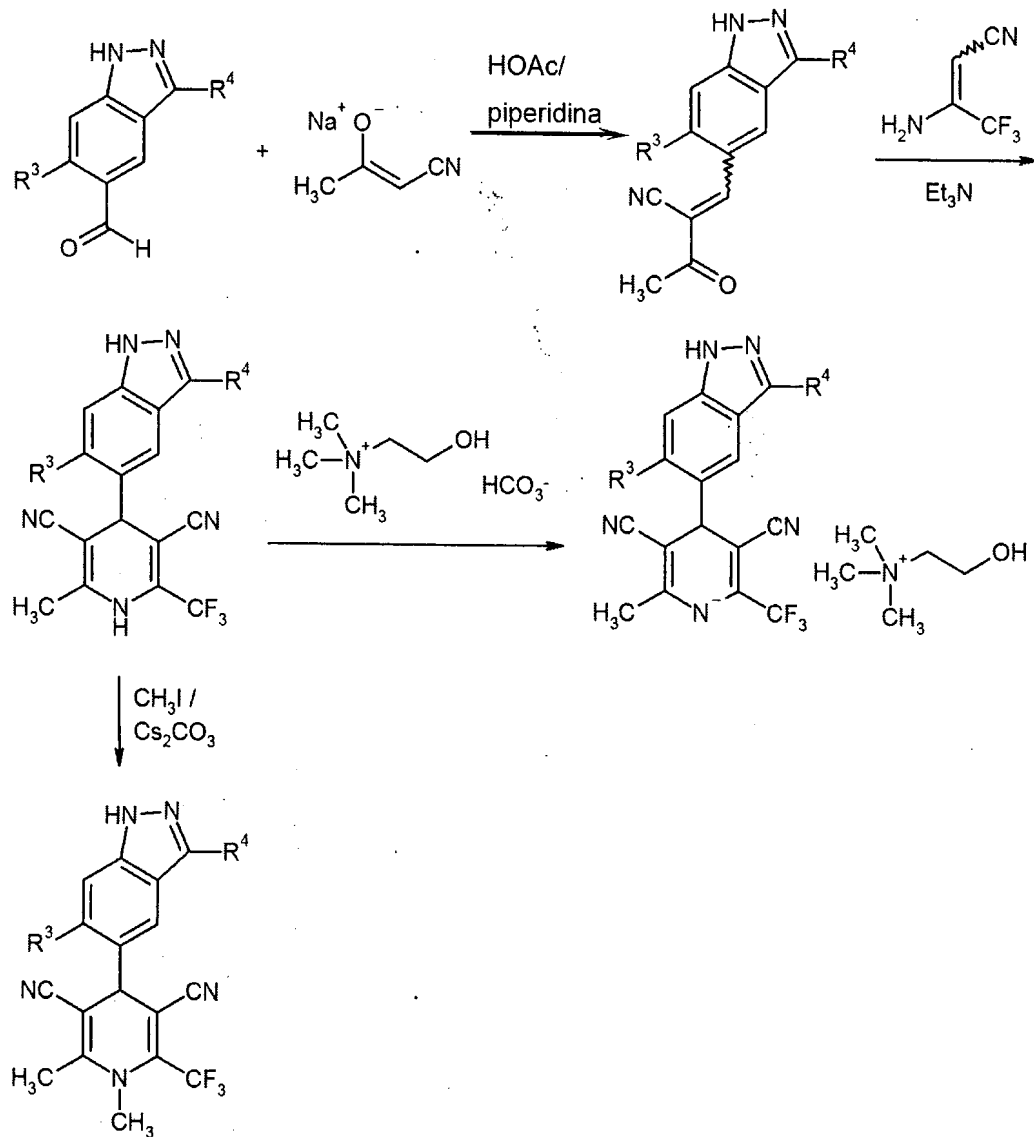
Para las transformaciones $(I-D) \rightarrow (I-E)$ e $(I-D) \rightarrow (I-F)$, se aplican condiciones de reacción similares, tales como los disolventes, bases y temperaturas que se describen anteriormente para las conversiones análogas $(I-B) \rightarrow (I-C)$ y $(I-B) \rightarrow (I-A)$, respectivamente.

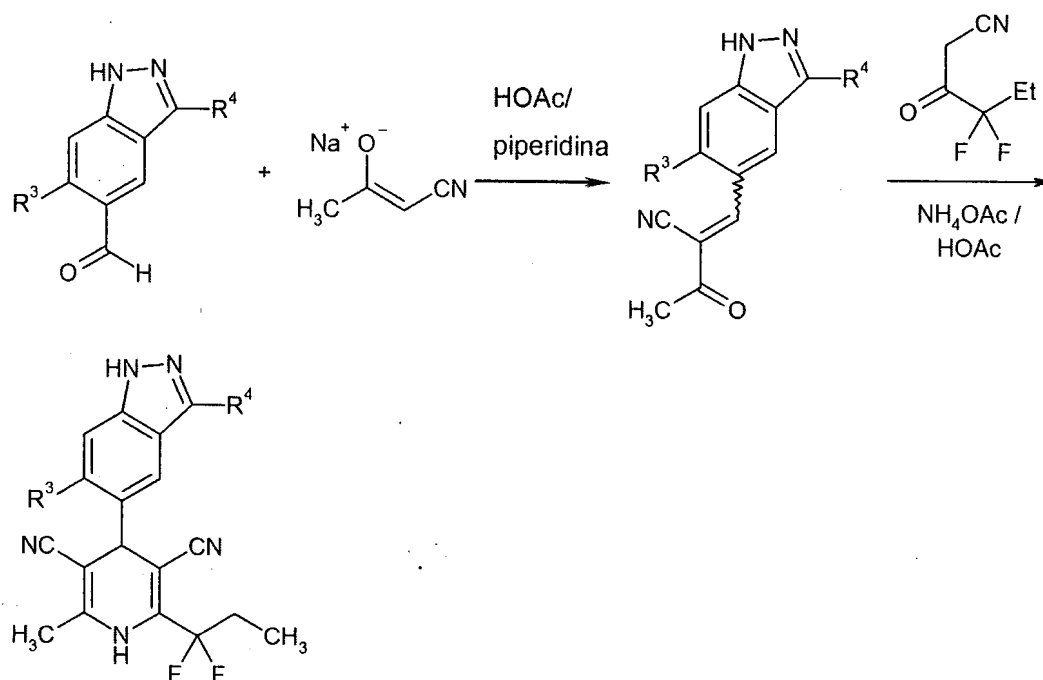
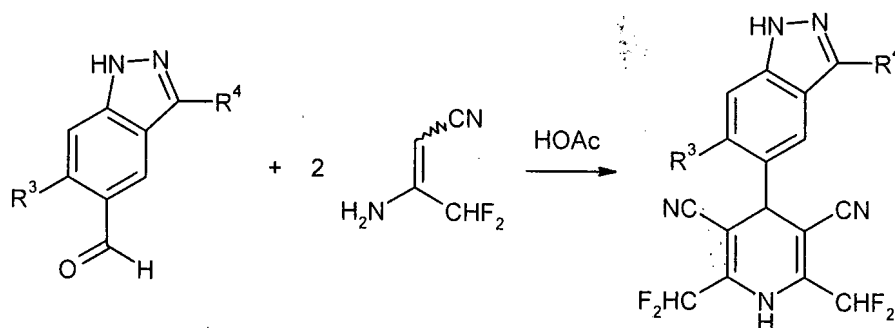
Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V), (V-A), (VI), (VII) y (VIII) bien están disponibles comercialmente, bien se conocen a partir de la bibliografía, o bien se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante la adaptación de procedimientos estándar descritos en la bibliografía (para referencias adicionales, véase la sección experimental más adelante).

La preparación de los compuestos de la presente invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis. Se presentan

procedimientos más detallados más adelante en la sección experimental que describe los Ejemplos.

Esquema 1



Esquema 2Esquema 3

- 5 En lo siguiente, en atención a la brevedad, las expresiones "compuestos de la presente invención", "compuestos de fórmula (I)" y similares tienen generalmente un significado que incluye también las sales de dihidropiridina de fórmula (I-A) derivadas de los mismos.

Procedimientos de Uso

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la actividad o de la expresión de los receptores de tirosina quinasa, particularmente del receptor c-Met de tirosina quinasa. Además, los
5 compuestos de la invención se caracterizan por una permeabilidad alta en las células epiteliales del intestino, dando como resultado una biodisponibilidad incrementada considerablemente (es decir fracción absorbida incrementada) de estos compuestos después de administración peroral. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean sumamente valiosos como agentes
10 terapéuticos.

De acuerdo con ello, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos relacionados con o mediados por la actividad de la c-Met quinasa en un paciente con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de
15 un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con la actividad de la c-Met quinasa son trastornos proliferativos celulares, particularmente cáncer.

El término "tratamiento" como se establece en el presente documento se usa convencionalmente, *por ejemplo*, el manejo o cuidado de un sujeto con el
20 propósito de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir de un trastorno proliferativo celular o que pueden beneficiarse de cualquier manera de la administración de un compuesto de la presente
25 invención, tales como un ser humano y animales no humanos. Los seres

humanos preferidos incluyen pacientes humanos que sufren o son propensos a sufrir un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en el presente documento. El término "animales no humanos" incluye vertebrados, *por ejemplo*, mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, *por ejemplo*, ratones y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluirá enfermedades asociadas con o que implican la actividad del c-Met, *por ejemplo* la hiperactividad del c-Met, y estados que acompañan a estas enfermedades. Ejemplos de "trastornos relacionados con o mediados por c-Met" incluyen trastornos resultantes de sobreestimulación del c-Met debidos a una cantidad anormalmente alta del c-Met o a mutaciones del c-Met, o trastornos resultantes de cantidad anormalmente grande del c-Met debidos a una cantidad anormalmente alta del c-Met o a mutaciones del c-Met.

La expresión "hiperactividad del c-Met" se refiere bien a la expresión del c-Met en células que normalmente no expresan el c-Met o bien a la actividad del c-Met en células que normalmente no poseen el c-Met activo o bien a una expresión aumentada del c-Met que conduce a una proliferación celular o a mutaciones no deseadas que conducen a la activación constitutiva del c-Met.

La expresión "trastorno proliferativo celular" incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para evitar, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir la apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser

humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo que sea efectiva para tratar o evitar el trastorno.

Los trastornos de proliferación celular o hiper-proliferativos en el
5 contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, *por ejemplo*,
soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan la piel, trastornos
esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos,
hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos celulares
mesenquimales, pólipos colónicos, enfermedad del riñón poliquístico, hiperplasia
10 benigna de próstata (BPH) y tumores sólidos, tales como cánceres de la mama,
del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto
digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello,
de tiroides, de paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también
incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

15 Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma
ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y
carcinoma lobular *in situ*.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan
a carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma de pulmón de células
20 no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma
del bulbo raquídeo y glioma hipofálmico, astrocitoma cerebelar y cerebral,
glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor
neuroectodérmico y tumor pineal.

25 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no

se limitan a cáncer de próstata y cáncer testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer endometrial, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer vaginal y cáncer vulvar, así como sarcoma del útero.

- 5 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágicos, de vesícula biliar, gástricos, pancreáticos, renales, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretrales y cánceres
10 renales papilares esporádicos.

Los cánceres del ojo incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

- Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células del hígado con y sin variante
15 fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

- 20 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer laríngeo, cáncer hipolaríngeo, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer de labios y cáncer de la cavidad oral y cáncer escamoso.

- Los linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con SIDA, linfoma no-Hodgkin, linfoma de las células T cutáneas, linfoma de Burkitt,
25 linfoma de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena
5 crónica y leucemia de células pilosas.

Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir la formación anormal de matrices extracelulares, que se pueden tratar con los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, reestenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos celulares
10 mesangiales, incluyendo enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de transplantes y glomerulopatías.

Otras afecciones de seres humanos y otros mamíferos que pueden tratarse administrando un compuesto de la presente invención incluyen
15 crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión retinal-venosa isquémica, retinopatía de prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos ampollosos asociados con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo el penfigoide ampolloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también para evitar y tratar enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal así como enfermedades de la vejiga y del conducto biliar.

Los trastornos mencionados anteriormente están bien caracterizados en
25 seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros

animales, incluyendo mamíferos y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales donde la combinación no cause ningún efecto adverso inaceptable. Esta terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y de cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente conjuntamente en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separadas.

15 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (*por ejemplo*, de forma concurrente) o por separado en tiempos escalonados (*por ejemplo*, secuencialmente).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de la camptotecina, inhibidores de la quinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y compuestos antitumorigénicos, y otros

fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una relación no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

- los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostaza N-óxido nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apacicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, y satraplatino;
- los anti-metabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6-mercaptopurina ribosida, mercaptopurina, 5-fluorouracilo sólo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- los agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Luprón, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de 5-alfa-reductasa tales como finasteride y epristeride, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona,

nilutamida, Casodex y anti-progesteronas y combinaciones de los mismas;

- las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, *por ejemplo*, aquellas seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y
5 paclitaxel;
- los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, doxorubicina, amonafide, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán,
10 mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido y combinaciones de los mismos;
- las sustancias inmunológicas incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes que mejoran la inmunidad tales como
15 L19-IL2 y otros derivados de la IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleucina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab,
20 mitumomab, oregovomab, pentumomab, y Provenge;
- los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlas para que tengan una actividad antitumoral; tales agentes
25 incluyen, *por ejemplo*, krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y

ubenimex;

- los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtide, combretastatina, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, recentin, regorafenib, removab, revlimid, sorafenib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukraina, vatalanib y vitaxina;
- los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- inhibidores de VEGF tales como, *por ejemplo*, sorafenib, regorafenib, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninato, vatalanib, pazopanib y ranibizumab;
- inhibidores del EGFR (HER1) tales como, *por ejemplo*, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- inhibidores del HER2 tales como, *por ejemplo*, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- inhibidores del mTOR tales como, *por ejemplo*, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina y everolimus;
- inhibidores del c-Met;
- inhibidores del PI3K y AKT;
- inhibidores del CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
- inhibidores de puntos de control de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores del PLK, inhibidores de Aurora (*por ejemplo* Hesperadina), inhibidores de la quinasa del punto de control e

inhibidores del KSP;

- inhibidores del HDAC tales como, *por ejemplo*, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- inhibidores del HSP90 y del HSP70;
- 5 • inhibidores de la proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- inhibidores de la serina/treonina quinasa incluyendo inhibidores del MEK e inhibidores del Raf tales como sorafenib;
- inhibidores de la farnesiltransferasa tales como, *por ejemplo*, tipifarnib;
- inhibidores de la tirosina quinasa que incluyen, *por ejemplo*, dasatinib,
- 10 nilotinib, regorafenib, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, cediranib, axitinib, aflibercept, telatinib, imatinib mesilato, brivanib alaninate, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, e inhibidores del c-Kit;
- agonistas del receptor de vitamina D;
- 15 • inhibidores de proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sódico y gossypol;
- antagonistas del receptor del cluster de diferenciación 20 tales como, *por ejemplo*, rituximab;
- inhibidores de de la ribonucleótido reductasa tales como, *por ejemplo*,
- 20 gemcitabina;
- agonistas del receptor 1 de ligando que inducen apoptosis y necrosis tumoral tales como, *por ejemplo*, mapatumumab;
- antagonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina tales como, *por ejemplo*, rEV598, xaliproden, clorhidrato de palonosetrón, granisetron, Zindol y
- 25 AB-1001;

- inhibidores de integrinas que incluyen inhibidores de la integrina alfa5-beta1 tales como, *por ejemplo*, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- antagonistas de receptor de andrógenos que incluyen, *por ejemplo*, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina,
- 5 bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- inhibidores de la aromatasa tales como, *por ejemplo*, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- inhibidores de la matriz metaloproteinasa;
- 10 • otros agentes anticancerígenos que incluyen, *por ejemplo*, alitretinoína, ampligen, atrasentán bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.

15 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con quimioterapia (es decir agentes citotóxicos), anti-hormonas y/o terapias dirigidas tales como otros inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores del EGFR), inhibidores del mTOR e inhibidores de la angiogénesis.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también en el tratamiento de cáncer junto con terapias de radiación y/o intervenciones quirúrgicas.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como estándares de

25 referencia analítica, y similares, que se conocen bien en la técnica.

Composiciones Farmacéuticas y Procedimientos de Tratamiento

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa que comprende combinar al menos un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner la combinación resultante en una forma de administración adecuada.

- 10 El componente activo de la fórmula (I) puede actuar de manera sistémica y/o local. Para este propósito, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo de forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, vocal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

- 15 Para estas vías de aplicación, el componente activo de fórmula (I) se puede administrar en formas de aplicación adecuadas.

- Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o en forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos y no recubiertos, por
20 ejemplo con un revestimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

- La aplicación parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (de forma intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o
25 intralumbar) o con la inclusión de una absorción (de forma intramuscular,

subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas útiles de aplicación parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas inhalatorias (incluyendo inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos o cápsulas para administrarse de forma lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oídos y para ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración oral. En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente se proporciona en una forma adecuada para administración intravenosa.

El componente activo de fórmula (I) se puede convertir en las formas de aplicación enumeradas en una manera conocida *per se*. Esto se realiza usando excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos e inertes. Éstos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos

inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o el olor.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente con necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un
5 compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo
10 celular. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a animales y humanos, pueden darse *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 al 99,5% (más preferentemente, de 0,5 al 90%) de ingrediente activo junto con un vehículo
15 farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente
20 aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales y el curso temporal de la administración de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del
25 ingrediente activo, una composición y un modo de administración determinados

que sean efectivos para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente particular, sin ser tóxica para el paciente. Un intervalo de dosis ejemplar es desde 0,01 hasta 100 mg/kg por día o desde 0,1 hasta 150 mg/kg por día.

- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se puede usar en una terapia combinada con quimioterapias convencionales del cáncer. Los regímenes convencionales de tratamiento para la leucemia y para otros tumores incluyen radiación, fármacos, o una combinación de ambos.

- 10 La determinación de una cantidad antiproliferativa terapéuticamente efectiva o de una cantidad antiproliferativa profilácticamente efectiva de los compuestos de la presente invención se puede hacer fácilmente por el médico o el veterinario (el "especialista clínico asistente"), como alguien experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosificaciones se
15 pueden variar dependiendo del paciente a juicio del especialista clínico asistente; dependiendo de la gravedad de la afección que se trata y el compuesto particular que se emplea. En la determinación de la cantidad o dosis antiproliferativa terapéuticamente efectiva y la cantidad o dosis antiproliferativa profilácticamente efectiva, se considera un número de factores
20 por el especialista clínico asistente, incluyendo, pero no limitados a: el trastorno proliferativo celular específico implicado; las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; el curso temporal deseado de tratamiento; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de participación o la
25 gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto

particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el tipo de tratamiento concurrente (es decir, la interacción del compuesto de la presente invención con otros compuestos terapéuticos co-administrados); y otras circunstancias relevantes.

El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones más pequeñas, que sean menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se puede aumentar mediante pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo en esas circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea. Se puede esperar que la cantidad antiproliferativa terapéuticamente efectiva y la cantidad antiproliferativa profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención varíen de aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

Una dosis preferida del compuesto de la invención para la presente invención es el máximo que un paciente puede tolerar sin desarrollar efectos secundarios graves. De forma ilustrativa, el compuesto de la presente invención se administra en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Los intervalos intermedios de los valores enumerados anteriormente también se entienden como parte de la presente invención.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que se citan a continuación

son, a menos que se indique lo contrario, en peso; las partes son en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y las concentraciones comunicadas para soluciones líquido/líquido están todas basadas en volumen.

A. Ejemplos

5 Abreviaturas y Acrónimos:

Ac	acetilo
ac.	acuosa (solución)
sa.	singlete ancho (RMN)
cat.	catalítico
conc.	concentrado
ΔH	entalpía de fusión (o de descomposición)
d	doblete (RMN)
DCI	ionización química directa (EM)
dd	doblete de dobletes (RMN)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- d_6	dimetilsulfóxido- d_6
DSC	calorimetría de exploración diferencial
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización de impacto electrónico (EM)
equiv.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
FT-IR	espectrometría infrarroja por transformación de Fourier
CG-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de

	gases
h	hora(s)
RMN ^1H	espectrometría por resonancia magnética nuclear de protón
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alta presión / alta resolución
CL-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
m	multiplete (RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
m/z	relación masa/carga
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
de la t.	de la cantidad teórica (rendimiento químico)
c	cuadruplete (RMN)
<i>rac</i>	racémico, racemato
R_f	factor de retención de TLC
FR	fase reversa (HPLC)
ta	temperatura ambiente
T_r	tiempo de retención (HPLC)
s	singlete (RMN)
sept	septuplete (RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
tBu	<i>terc</i> -butilo

TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
t	triplete (RMN)
v/v	relación volumen-volumen
p/v	relación peso-volumen
p/p	relación peso-peso

Procedimientos de CL-EM y CG-EM:

Procedimiento 1 (CL-EM):

Instrumento: Micromass ZQ con HPLC Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente

5 A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 0,1 min 90% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,01 min 90% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

10 Instrumento: Micromass Quattro Premier con HPLC Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 0,1 min 90% de A $\rightarrow$ 1,5 min 10% de A $\rightarrow$ 2,2 min 10% de A; horno: 50°C; caudal: 0,33 ml/min;

15 detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro con HPLC Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de

ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 3,0 min 10% de A → 4,0 min 10% de A → 4,01 min 100% de A (caudal 2,5 ml/min) → 5,00 min 100% de A; horno: 50°C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 **Procedimiento 4 (CL-EM):**

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 1,2 min 5% de A → 2,0 min 5% de A;

10 horno: 50°C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

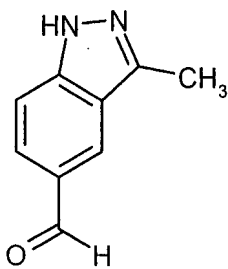
Procedimiento 5 (CL-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min → 310°C (se mantiene durante 3 min).

15 **Materiales de Partida e Intermedios:**

Ejemplo 1A

3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



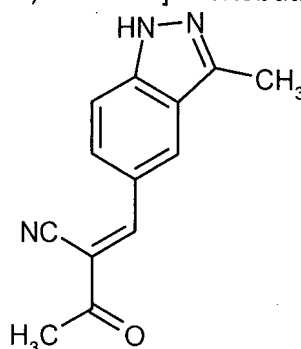
20 Se enfrió tetrahidrofurano (600 ml) hasta -78°C en atmósfera de argón. A esta temperatura, se añadió gota a gota una solución 1,7 M de *tert*-butillitio en *n*-pentano (200 ml). Después de 15 minutos a -78°C, se añadió una solución de 22,4 g (106,1 mmol) de 5-bromo-3-metil-1*H*-indazol en THF (300 ml) gota a

gota a una velocidad tal que la temperatura de la solución no excedió de -70°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de que se añadiera gota a gota *N,N*-dimetilformamida (24,5 ml). Después de 20 minutos, se retiró el baño de hielo, y la agitación se continuó durante 1 h antes de que se añadiese
 5 cuidadosamente agua (250 ml). La mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para obtener 18,5 g de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 13,13 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 2A

(2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



15 Una mezcla de 5,0 g (31,2 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 3,61 g (34,3 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 2,23 ml (39 mmol) de ácido acético y 0,31 ml (3,12 mmol) de piperidina en diclorometano seco (250 ml) que contiene un tamiz molecular de 4 Å se agitó a reflujo durante 12 horas. Tras enfriar, se formó un precipitado que se recogió
 20 por filtración y se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua. El sólido

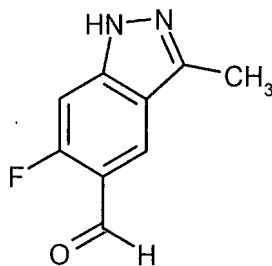
se disolvió en etanol, y el tamiz molecular se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,5 g, 50% de la t.) en forma de un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 1,32$ min; EM (ESIpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,18$ (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,55 (m a, 6H) ppm.

10 **Ejemplo 3A**

6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído



Una solución de 30 g (131 mmol) de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol [preparación descrita en el documento WO 2005/085227-A1, Ejemplo 104 c); también disponible comercialmente, CAS Reg.-N.º 864773-66-0] en THF (525 ml) se enfrió a -45°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3 M; 50,2 ml, 151 mmol) a -45°C y la solución resultante se agitó durante 40 minutos a esta temperatura. Usando una bomba de dosificación, se añadieron 253 ml (354 mmol) de una solución de 2-butilitio (1,4 M en ciclohexano) de tal forma que la temperatura no excediera de -40°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -40°C y después se añadieron 30,2 ml (393 mmol) de *N,N*-dimetilformamida gota a gota

manteniendo la temperatura a -40°C . La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -40°C , después se dejó calentar a temperatura ambiente, y se vertió lentamente en un volumen de 2,8 l de ácido clorhídrico 2 N enfriado a 5°C (baño de agua-hielo). La mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo.

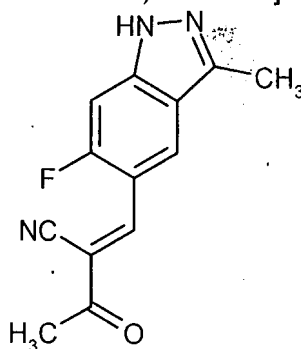
- 5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo 6:4 v/v) para obtener 19,6 g (78% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

- 10 EM (ESIpos): $m/z = 179 (M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,14$ (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 2,54 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 4A

(2E)-2-[(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



15

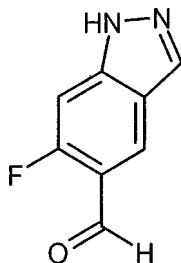
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2A, el compuesto del título se preparó usando 2,74 g (15,5 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 3A) y 2,6 g (24,8 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico para obtener 1,6 g (42% de la t.) del producto en bruto que se usó

- 20 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺

Ejemplo 5A

6-fluoro-1*H*-indazol-5-carbaldehído

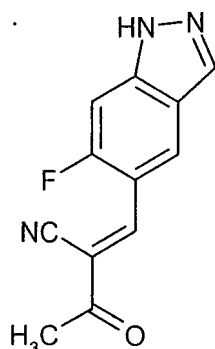


- 5 Una suspensión de 4,8 g (30 mmol) de 6-fluoro-1*H*-indazol-5-carbonitrilo [comercialmente disponible; preparación dada en el documento EP 1 510 516-A1 (ejemplo de producción 82)] en tolueno anhidro (150 ml) se enfrió a -40°C. En atmósfera de gas inerte, se añadieron 48 ml (72 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) durante 30 minutos y la mezcla
- 10 resultante se agitó durante 3 h a -40°C. Después, se añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -40°C seguido por la adición gota a gota de ácido tartárico acuoso (1 M, 30 ml). La mezcla se dejó calentar a 0°C y se filtró a esta temperatura. El filtrado se extrajo con acetato de etilo varias veces y las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con
- 15 hidrogenocarbonato sódico acuoso y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto así obtenido (2,60 g, 53% de la t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,59$ min; EM (ESIpos): $m/z = 165$ (M+H)⁺.

Ejemplo 6A

(2*E*)-2-[(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



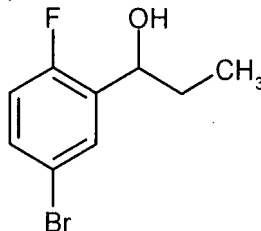
El compuesto del título se preparó a partir de 3,7 g (80% de pureza, 18,0 mmol) de 6-fluoro-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 5A) y 2,08 g (19,84 mmol) de (1*Z*)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A para obtener 2,5 g (61% de la t.) de producto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 230$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,90$ (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 2,5 (s a, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 7A**

1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanol



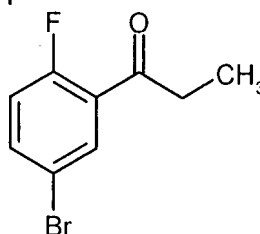
A una solución de 15 g (73,9 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en éter dietílico (100 ml) a 0°C se añadieron lentamente 27,1 ml (81,3 mmol) de una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). Después de agitar a 0°C durante 3 h, se añadió cuidadosamente agua (20 ml) tras lo que se formó un precipitado blanco. El sólido se separó por filtración y se lavó con -

tert-butil metil éter. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título en bruto así obtenido (16,1 g, 93% de la t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 CG-EM (procedimiento 5): $T_r = 4,54$ min; EM (ESIpos): $m/z = 232$ (M)⁺.

Ejemplo 8A

1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanona

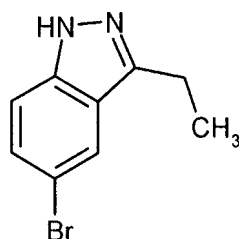


- Una mezcla de 10 g (42,9 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanol
 10 (Ejemplo 7A), 8,75 g (85,8 mmol) de óxido de aluminio neutro y 18,5 g (85,8 mmol) de clorocromato de piridinio en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después se filtró la mezcla a través de gel de sílice (0,06-0,2 mm, 200 g) que se lavó minuciosamente con diclorometano (1000 ml). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre
 15 sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título en bruto así obtenido (8,6 g, 87% de la t.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CG-EM (procedimiento 5): $T_r = 4,30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 230$ (M)⁺.

Ejemplo 9A

- 20 5-bromo-3-etil-1*H*-indazol

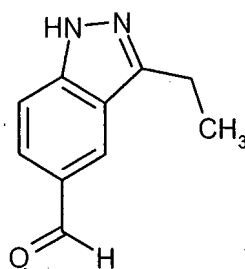


Una solución de 7,50 g (32,5 mmol) de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-propanona (Ejemplo 8A) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP; 100 ml) se trató con 3,25 g (3,16 ml, 64,9 mmol) de hidrato de hidracina y se agitó a temperatura de
 5 reflujo durante 16 horas. Tras enfriarla, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo y agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó minuciosamente con agua para obtener 4,56 g (62% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 225$ (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 10A**

3-etil-1H-indazol-5-carbaldehído



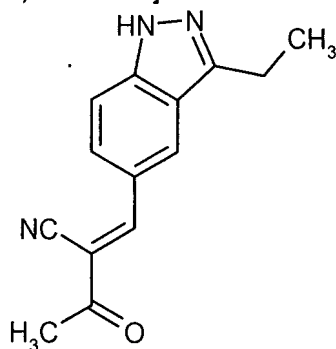
Una solución de 6,90 g (30,7 mmol) de 5-bromo-3-etil-1H-indazol (Ejemplo 9A) en THF (300 ml) se enfrió a -78°C. A esta temperatura, se
 15 añadieron lentamente 63,1 ml (107 mmol) de una solución de *tert*-butillitio (1,7 M en *n*-pentano). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de que se añadiera lentamente *N,N*-dimetilformamida (80,0 ml). El baño refrigerante se retiró y la agitación continuó hasta que se alcanzó la temperatura ambiente. Después, se añadió cuidadosamente agua (250 ml). La

mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener 4,5 g (84% de la t.) del compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 175$ (M+H)⁺.

Ejemplo 11A

(2E)-2-[(3-etil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo



- 10 Una mezcla de 0,50 g (2,87 mmol) de 3-etil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 10A), 0,33 g (3,16 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 0,21 ml (3,6 mmol) de ácido acético y 0,028 ml (0,29 mmol) de piperidina en diclorometano seco (25 ml) conteniendo un tamiz molecular de 4 Å se agitó a reflujo durante 16 horas. Tras enfriarla, se formó un precipitado que se recogió
- 15 por filtración y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. El sólido se disolvió en etanol y el tamiz molecular se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, y se concentró a presión reducida para
- 20 obtener el compuesto del título (0,60 g, 88% de la t.) en forma de un sólido

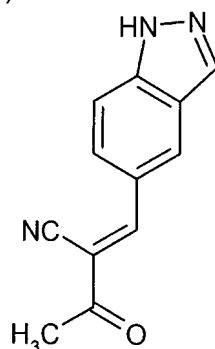
amarillo pálido que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $T_r = 1,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 240$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,17$ (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 2,97 (c, 2H), 2,55 (m a, 3H), 1,36 (t, 3H) ppm.

5 **Ejemplo 12A**

(2E)-2-(1H-indazol-5-ilmetiliden)-3-oxobutanonitrilo

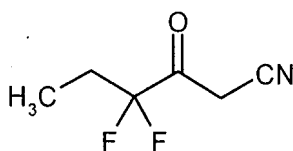


Se agitaron 10 g de 1H-indazol-5-carbaldehído (68,4 mmol) [preparación descrita en el documento US 2005/0227968-A1 (Intermedio 1)], 7,91 g (75,2 mmol) de (1Z)-1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 4,89 ml (85,5 mmol) de ácido acético y 0,68 ml (6,84 mmol) de piperidina en diclorometano seco (500 ml) a temperatura de reflujo durante 7 horas usando un separador de agua inverso. Tras enfriarse, se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con diclorometano. El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título en bruto (19 g, pureza al 75% por CL-EM, 96% de la t.) que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 212$ (M+H)⁺

Ejemplo 13A

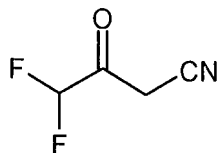
4,4-difluoro-3-oxohexanonitrilo



- Un matraz secado a la llama se cargó con 2,9 ml (4,6 mmol) de una solución de *n*-butillitio (1,6 M en hexanos) en THF seco (14 ml) en atmósfera de gas inerte y se enfrió a -78°C. A continuación, se añadieron lentamente 0,213 ml (4,06 mmol) de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -70°C. Después, se añadieron lentamente 0,40 g (2,9 mmol) de 2,2-difluorobutanoato de metilo durante 5 min manteniendo la temperatura por debajo de -69°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -45°C y después se paró por adición de ácido clorhídrico 2 N (4,8 ml) manteniendo mientras la temperatura por debajo de -20°C. La solución transparente resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido (2,5 g, 17% de pureza, 98% de la t.) se almacenó a -21°C y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 CG-EM (procedimiento 5): $T_r = 1,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 147$ (M)⁺.

Ejemplo 14A

4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo



- Un matraz secado a la llama se cargó con 3,8 ml (6,1 mmol) de una solución de *n*-butillitio (1,6 M en hexanos) en THF seco (19 ml) en atmósfera de gas inerte y se enfrió a -78°C. A continuación, se añadieron lentamente 0,28 ml (5,3 mmol) de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -70°C.

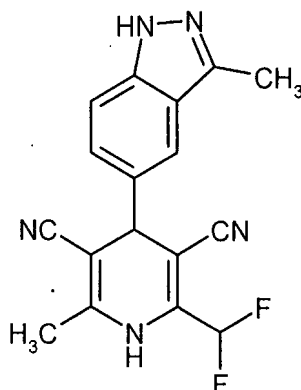
Después, se añadieron lentamente 0,4 ml (3,8 mmol) de difluoroacetato de etilo durante 5 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -69°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -45°C y después se paró por adición de ácido clorhídrico (2 M, 4,8 ml) manteniendo mientras la temperatura por debajo de -20°C . La solución transparente resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto así obtenido (2,5 g, 46% de pureza, 99% de la t.) se almacenó a -21°C y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CG-EM (procedimiento 5): $T_r = 1,49$ min; EM (ESIpos): $m/z = 119$ (M)⁺.

10 Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1

rac-2-(difluorometil)-6-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



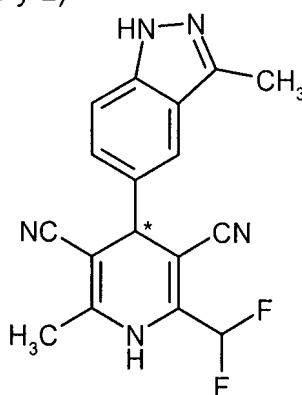
15 Una suspensión de 3,42 g (15,2 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A) y 7,27 g (60,7 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetoneitrilo, *cf. Org. React.* 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en 2-propanol (20 ml) y trietilamina (0,21 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante toda una noche. Después de enfriarse, se recogió el precipitado por

filtración y se lavó dos veces con 2-propanol frío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de *tert*-butil metil éter/etanol, mezcla final 94:6 v/v) para obtener 0,36 g (7% de la t.) del compuesto racémico del título en forma de un sólido amarillo pálido.

- 5 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,91$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,73$ (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,81 (t, 1H, ²J_{HF} = 52,09 Hz), 4,70 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 2 y Ejemplo 3

- 10 2-(difluorometil)-6-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



- El compuesto racémico del Ejemplo 1 se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo + dietilamina al 0,2% 90:10 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 2 (*Enantiómero 1*):

ee >99%

- $T_r = 4,78$ min [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura:

40°C; detección UV: 220 nm].

DSC: punto de fusión 305°C, ΔH 57 J/g

FT-IR (sólido): 3345, 3194, 3095, 2201 (CN), 1665, 1630, 1530, 1512, 1388, 1328, 1291, 1279, 1134, 1095, 1065, 1050, 1022, 995, 844, 770, 737, 666 cm^{-1} .

5 Ejemplo 3 (Enantiómero 2):

ee >98%

T_r = 5,78 min [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm].

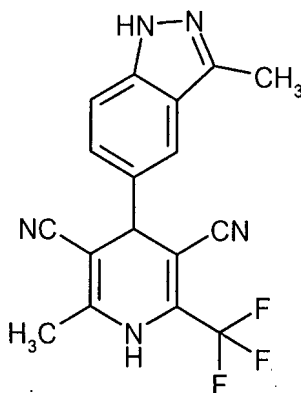
10 DSC: punto de fusión 307°C, ΔH 48 J/g

FT-IR (sólido): 3344, 3193, 3094, 2202 (CN), 1666, 1630, 1530, 1512, 1383, 1329, 1291, 1279, 1134, 1095, 1065, 1050, 1022, 995, 844, 771, 737, 666 cm^{-1} .

Ejemplo 4

rac-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-

15 dicarbonitrilo



Una suspensión de 5,4 g (24,0 mmol) (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A) y 13,05 g (95,9 mmol) 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [preparación: A.W. Lutz, Patente de los EE.UU.

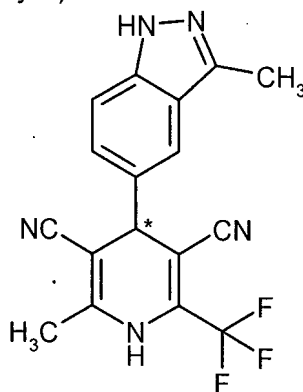
20 3.635.977; C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34**, 42 (1969)] en 2-propanol (27 ml) y

trietilamina (0,33 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 15 h. Después de enfriarse, se recogió el precipitado por filtración, se lavó dos veces con 2-propanol frío y se secó en alto vacío para obtener 5,98 g (72% de la t.) del compuesto racémico del título en forma de un sólido de color canela.

- 5 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 344$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆): $\delta = 12,75$ (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 5 y Ejemplo 6

- 2-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-
 10 dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



- El compuesto racémico del Ejemplo 4 se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-*terc*-butilamida) (*cf.*
 15 documentos EP 0 379 917, EP 0 780 408), 10 μ m, 600 mm x 40 mm; 1 g de racemato disuelto en 40 ml de acetonitrilo con 2,5 ml de dietilamina; eluyente: acetato de etilo; caudal: 90 ml/min; temperatura: 20°C; detección UV: 265 nm];

Ejemplo 5 (*Enantiómero 1*):

ee >99%

- 20 $T_r = 4,81$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-

metacrililoil-L-leucina-*terc*-butilamida), 10 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 25°C; detección UV: 260 nm]. DSC: punto de fusión 298°C, ΔH 43 J/g (seguido por descomposición exotérmica amplia)

- 5 FT-IR (sólido): 3306, 3105, 2210 (CN), 1669, 1547, 1364, 1328, 1285, 1203, 1181, 1150, 1099, 992, 880, 786, 674 cm^{-1} .

Ejemplo 6 (Enantiómero 2):

ee >99%

T_r = 7,57 min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-

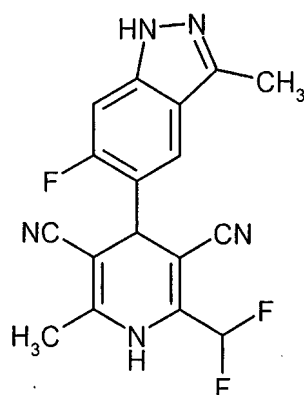
- 10 metacrililoil-L-leucina-*terc*-butilamida), 10 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo; caudal: 1,5 ml/min; temperatura: 25°C; detección UV: 260 nm]. DSC: punto de fusión 315°C, ΔH 130 J/g (seguido por descomposición exotérmica amplia)

- 15 FT-IR (sólido): 3304, 3105, 2210 (CN), 1669, 1546, 1364, 1328, 1285, 1203, 1181, 1149, 1099, 992, 880, 786, 674 cm^{-1} .

El análisis estructural mediante rayos X de cristal único puso de manifiesto una configuración S en el átomo C* para este enantiómero.

Ejemplo 7

- 20 *rac*-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



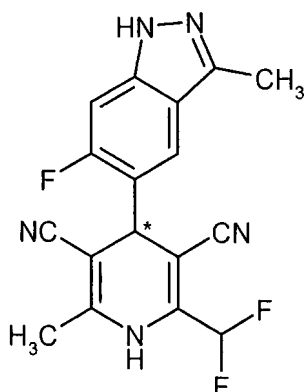
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se trataron 100 mg (0,411 mmol) de (2E)-2-[(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 4A) con 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%, mezcla final 90:10 v/v) para obtener 50 mg (35% de la t.) del compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,82$ (s a, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,81 (t, 1H, ²J_{HF} = 52,09 Hz), 4,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 8 y Ejemplo 9

2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



El compuesto racémico del Ejemplo 7 se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-[(+)-3*S*-pinanilmetil]amida) (*cf.* documentos EP 0 379 917, EP 0 780 408), 10 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter + dietilamina al 0,2% / metanol 95:5 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 8 (*Enantiómero 1*):

ee >99%

10 $T_r = 5,33$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-[(+)-3*S*-pinanilmetil]amida), 10 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter + dietilamina al 0,2% / metanol 95:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección de UV: 235 nm].

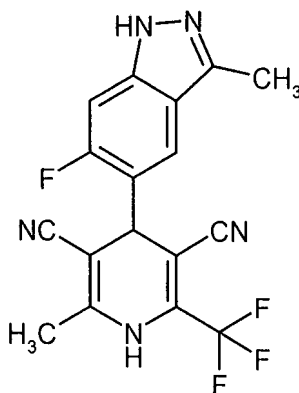
Ejemplo 9 (*Enantiómero 2*):

15 ee >98%

$T_r = 7,02$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-[(+)-3*S*-pinanilmetil]amida), 10 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter + dietilamina al 0,2% / metanol 95:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección de UV: 235 nm].

Ejemplo 10

rac-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



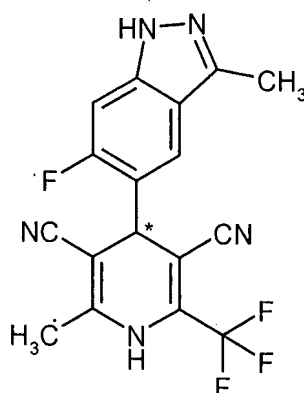
- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, se trataron 250 mg (0,411 mmol) de (2*E*)-2-[(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 4A) con 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v) para obtener 159 mg (42% de la t.) del
- 10 compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,98$ min; EM (ESIpos): $m/z = 362$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,34$ (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 11 y Ejemplo 12

- 15 4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



El compuesto racémico del Ejemplo 10 se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo + dietilamina al 0,2% 90:10 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm];

Ejemplo 11 (Enantiómero 1):

ee >99%

T_r = 3,90 min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-[(+)-3*S*-pinanilmetil]amida), 10 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter + dietilamina al 0,2% / metanol 95:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección UV: 235 nm].

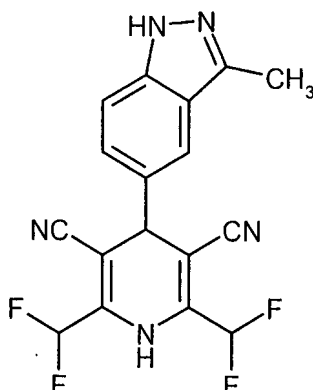
Ejemplo 12 (Enantiómero 2):

ee >98%

T_r = 6,35 min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-[(+)-3*S*-pinanilmetil]amida), 10 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter + dietilamina al 0,2%/metanol 95:5; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección UV: 235 nm].

Ejemplo 13

2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



Una solución de 80 mg (0,50 mmol) de 3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A) y 130 mg (1,10 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible mediante reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, *cf. Org. React.* 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en ácido acético (0,5 ml) que contiene un tamiz molecular de 4 Å pulverizado se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con metanol/diclorometano y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 61 mg (34% de la t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 362$ ($M+H$)⁺

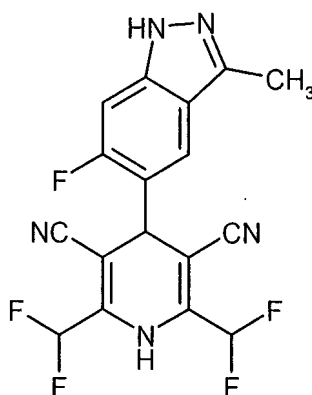
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,84 (t, 2H), 4,89 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3348, 3116, 2805, 2209 (CN), 1668, 1630, 1548, 1513, 1417, 1339, 1275, 1259, 1131, 1058, 1043, 996, 890, 856, 776, 666 cm⁻¹.

DSC: punto de fusión 289°C, ΔH 27 J/g (seguido por descomposición exotérmica amplia)

Ejemplo 14

2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



Una solución de 100 mg (0,56 mmol) de 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 3A) y 146 mg (1,24 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, *cf. Org. React.* 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en ácido acético (0,5 ml) que contiene un tamiz molecular de 4 Å pulverizado se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 136 mg (64% de la t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 380$ ($M+H$)⁺

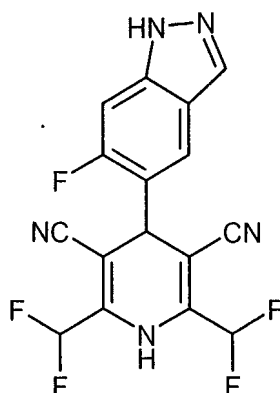
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,89$ (s a, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 5,12 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3140, 2360, 2216 (CN), 1634, 1515, 1393, 1266, 1144, 1052, 1009, 893, 837, 742 cm⁻¹.

DSC: punto de fusión 282°C, ΔH 138 J/g.

Ejemplo 15

2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



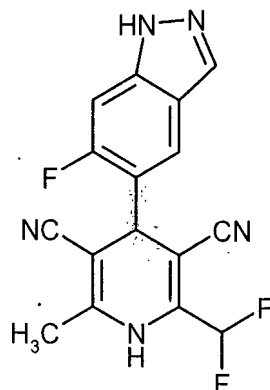
Una solución de 150 mg (0,55 mmol) de 6-fluoro-1H-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 5A) y 142 mg (1,21 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, *cf. Org. React.* 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] en ácido acético (0,5 ml) que contiene un tamiz molecular de 4 Å pulverizado se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 147 mg (72% de la t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 366$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,80$ (s a, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 5,15 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 16

15 *rac*-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-1H-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo

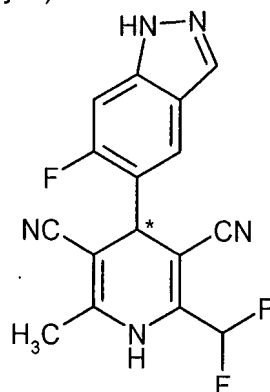


- Una suspensión de 200 mg (0,87 mmol) de (2*E*)-2-[(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 6A) y 419 mg (3,49 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, *cf. Org. React.* **15**, 1 (1967), *ibid.* **31**, 1 (1984)] en 2-propanol (1 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante toda una noche. Después de enfriarse, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en *p*-xileno (3 ml). Se añadieron cantidades pequeñas de ácido *p*-toluenosulfónico y de tamiz molecular de 4 Å en polvo, y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 h. Tras enfriarse, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 9:1 v/v) para obtener 81 mg (28% de la t.) del compuesto racémico del título en forma de un sólido amarillo pálido.
- CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 330$ ($M+H$)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,24$ (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,82 (t, 1H, ² $J_{HF} = 51,84$ Hz), 4,95 (s, 1H), 2,11 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 17 y Ejemplo 18

- 2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-

dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



El compuesto racémico del Ejemplo 16 se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo 90:10 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 17 (*Enantiómero 1*):

ee >99%

T_r = 6,15 min [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm].

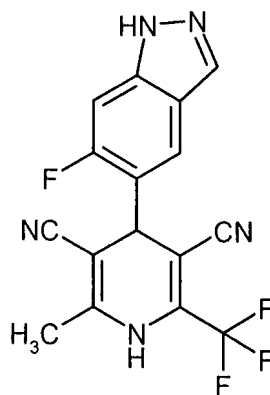
Ejemplo 18 (*Enantiómero 2*):

ee >98,5%

T_r = 7,88 min [columna: Daicel Chiralpak IB-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *tert*-butil metil éter/acetonitrilo 90:10; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 19

rac-4-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



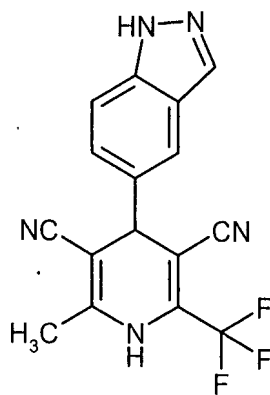
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4, se trataron 200 mg (0,87 mmol) de (2E)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 6A) con 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 90:10 v/v) para obtener 115 mg (40% de la t.) del compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 1,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 348$ ($M+H$)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,27$ (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 20

rac-4-(1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo

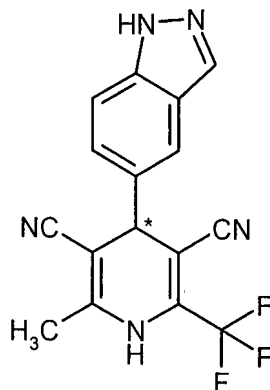


Una mezcla de 250 mg (1,71 mmol) de 1*H*-indazol-5-carbaldehído, 180 mg (1,71 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato sódico y 931 mg (6,84 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enenitrilo [preparación: A.W. Lutz, Patente de los EE.UU. 3.635.977; C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34**, 42 (1969)] en 1-pentanol (2,5 ml) y ácido acético (0,15 ml) se calentó a 105°C durante toda una noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con THF y se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + de TFA al 0,1%) para obtener 131 mg (23% de la t.) del compuesto racémico del título.

- 10 CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 0,93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 330$ ($M+H$)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 13,19$ (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 21 y Ejemplo 22

- 4-(1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo
 15 (*Enantiómero 1 y 2*)



- El compuesto racémico del Ejemplo 20 (90 mg) se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-*tert*-butilamida) (*cf.* los documentos EP 0 379 917, EP 0 780 408), 10 μ m, 240 mm x
 20

20 mm; eluyente: *iso*-hexano/acetato de etilo 10:90 v/v; caudal: 40 ml/min; temperatura: 25°C; detección UV: 260 nm];

Ejemplo 21 (Enantiómero 1):

Rendimiento: 24 mg (ee del 99,5%)

- 5 $T_r = 5,54$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-*terc*-butilamida), 250 mm x 4 mm; eluyente: *iso*-hexano/acetato de etilo 20:80 v/v; caudal: 2 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 22 (Enantiómero 2):

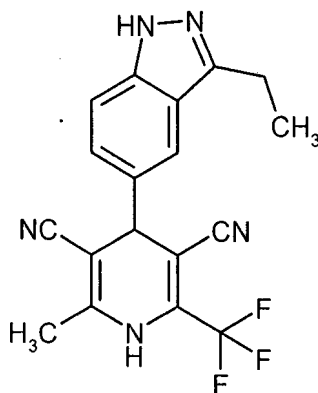
Rendimiento: 21 mg (ee del 99%)

- 10 $T_r = 8,67$ min [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-*terc*-butilamida), 250 mm x 4 mm; eluyente: *iso*-hexano/acetato de etilo 20:80 v/v; caudal: 2 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 23

rac-4-(3-etil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-

- 15 dicarbonitrilo



- Una suspensión de 300 mg (1,25 mmol) de (2*E*)-2-[(3-etil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 11A) y 853 mg (6,27 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [preparación: A.W. Lutz, Patente de los
20 EE.UU. 3.635.977; C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34**, 42 (1969)] en

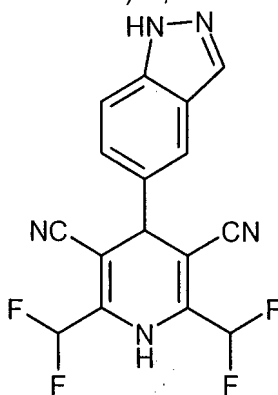
etanol/2-propanol (8:1 v/v, 1,0 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 24 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 59 mg (13% de la t.) del compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,91$ min; EM (ESIpos): $m/z = 358$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,74$ (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,93 (c, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,32 (t, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 24**

2,6-bis(difluorometil)-4-(1H-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



Una mezcla de 80 mg (0,55 mmol) de 1H-indazol-5-carbaldehído, 142 mg (1,21 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetnitrilo, cf. *Org. React.* **15**, 1 (1967), *ibid.* **31**, 1 (1984)] y una cantidad traza de tamiz molecular de 4 Å pulverizado en ácido acético (0,53 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró. El filtrado se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 95 mg (48% de la t.) del

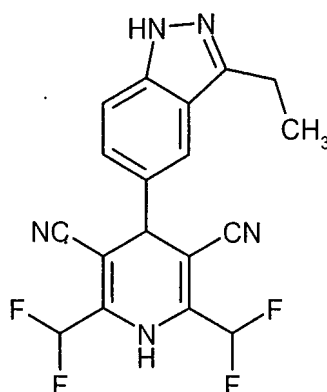
compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 348$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,21$ (s a, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 4,90 (s, 1H) ppm.

5 Ejemplo 25

2,6-bis(difluorometil)-4-(3-etil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



Una mezcla de 80 mg (0,46 mmol) de 3-etil-1*H*-indazol-5-carbaldehído
 10 (Ejemplo 10A) y 119 mg (1,21 mmol) de 3-amino-4,4-difluorobut-2-enonitrilo
 [asequible por reacción de Thorpe de acetonitrilo con 2,2-difluoroacetonitrilo, *cf.*
Org. React. 15, 1 (1967), *ibid.* 31, 1 (1984)] y una cantidad traza de tamiz
 molecular de 4 Å pulverizado en ácido acético (0,44 ml) se calentó a
 temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción
 15 se diluyó con THF/metanol y se filtró. El filtrado se purificó dos veces por RP-
 HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener
 99 mg (57% de la t.) del compuesto del título.

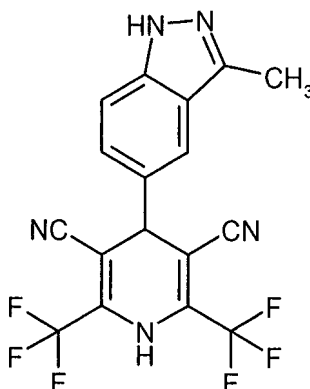
CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 376$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,79$ (s a, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H),
 20 7,59 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,84 (t, 2H), 4,88 (s, 1H), 2,93 (c, 2H), 1,32 (t, 3H)

ppm.

Ejemplo 26

4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



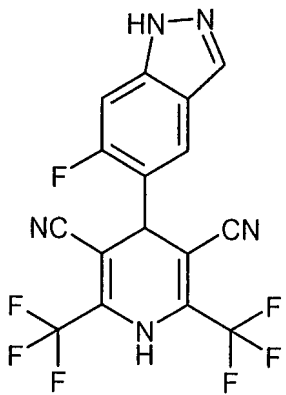
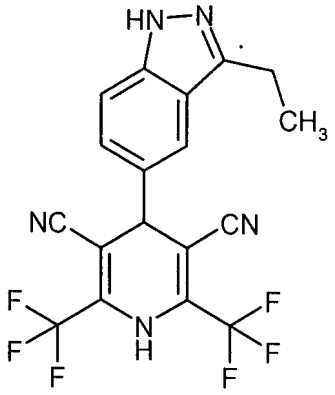
5

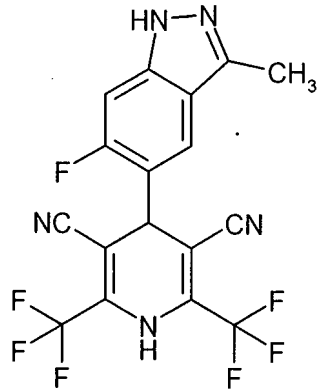
Una mezcla de 50 mg (0,31 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 106 mg (0,78 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [preparación: A.W. Lutz, Patente de los EE.UU. 3.635.977; C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34**, 42 (1969)] y una cantidad traza de tamiz molecular de 4 Å pulverizado en ácido acético (0,30 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con metanol/diclorometano y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 19 mg (15% de la t.) del compuesto del título.

- 15 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 398$ ($M+H$)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,80$ (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26; la purificación se llevó a cabo por RP-HPLC

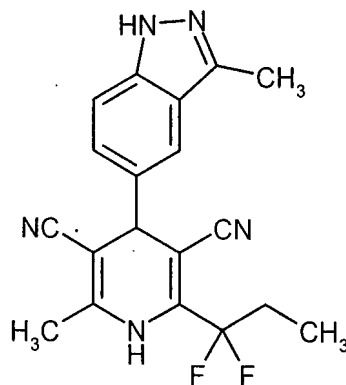
- 20 preparativa usando un gradiente de metanol/agua + TFA al 0,1%:

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
27	4-(6-fluoro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo  (4% de la t.)	CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 1,05$ min; $m/z = 402$ (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,9$ (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,06 (s, 1H) ppm.
28	4-(3-etil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo  (29% de la t.)	CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,96$ min; $m/z = 412$ (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,8$ (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,93 (c, 2H), 1,32 (t, 3H) ppm.

Ejemplo	Nombre/Estructura (rendimiento)	Datos analíticos
29	4-(6-fluoro-3-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo  (35% de la t.)	CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,93$ min; $m/z = 416$ ($M+H$)⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,8$ (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 30

rac-2-(1,1-difluoropropil)-6-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



- 5 Una solución de 113 mg (0,50 mmol) de (2*E*)-2-[(3-metil-1*H*-indazol-5-il)metiliden]-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 2A) y 432 mg (0,50 mmol en base a una pureza del 17%) de 4,4-difluoro-3-oxohexanonitrilo (Ejemplo 13A) en 2-

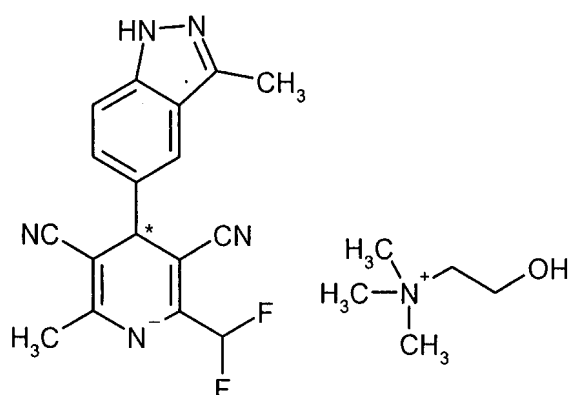
propanol (334 μ l) y ácido acético (170 μ l) se trató con 116 mg (1,5 mmol) de acetato de amonio y se agitó durante 20 min a 90°C en condiciones de radiación microondas. Después de enfriarse, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en *p*-xileno (1,5 ml). Se añadieron pequeñas
 5 cantidades de ácido *p*-toluenosulfónico y de tamiz molecular de 4 Å pulverizado, y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h. Tras enfriarse, la mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua, mezcla final 9:1 v/v) seguido por cromatografía en capa
 10 fina en gel de sílice preparativa (tolueno/etanol 5:1 v/v) para obtener 7,2 mg (4% de la t.) del compuesto racémico del título en forma de un sólido amarillo pálido.

CL-EM (procedimiento 2): $T_r = 1,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,73$ (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H),
 15 7,53 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 31

3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(difluorometil)-4*H*-piridin-1-uro de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (*Enantiómero 1*)



A una suspensión de 75 mg (0,23 mmol) de 2-(difluorometil)-6-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Enantiómero 1; Ejemplo 2) en etanol (1,6 ml) en atmósfera de argón se añadieron 32,6 μ l (0,23 mmol) de una solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Posteriormente, la solución se evaporó, y el residuo se secó al vacío. El precipitado se agitó en 1,5 ml de THF durante 3 días y después se centrifugó para obtener 56 mg (56% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ ($M-C_5H_{14}NO+2H$)⁺

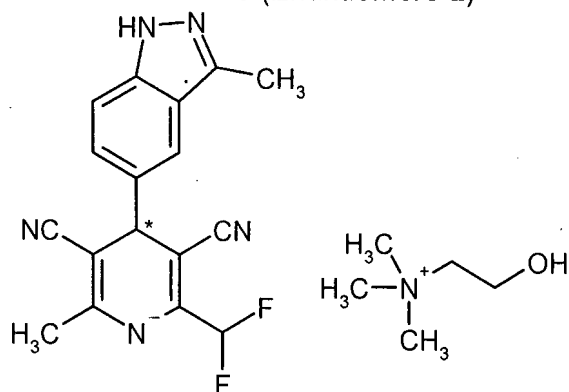
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,55$ (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,12 (t, 1H, $^2J_{HF} = 55,0$ Hz), 5,30 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 1,88 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3329, 3012, 2169 (CN), 1583, 1513, 1378, 1350, 1281, 1238, 1130, 1089, 1030, 1002, 952, 936, 884, 870, 853, 764, 735 cm^{-1} .

DSC: 182°C (descomposición exotérmica amplia), $\Delta H -884$ J/g.

Ejemplo 32

3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(difluorometil)-4*H*-piridin-1-uro
de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (*Enantiómero 2*)



- 5 A una suspensión de 67 mg (0,21 mmol) de 2-(difluorometil)-6-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 2*; Ejemplo 3) en etanol (1,4 ml) en atmósfera de argón se añadieron 28,9 μ l (0,21 mmol) de solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura
- 10 de reflujo durante 1 h. Posteriormente, la solución se evaporó, y el residuo se secó al vacío. El precipitado se agitó en 1,5 ml de THF durante 3 días y después se centrifugó para obtener 48 mg (54% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ (M-
15 $C_8H_{14}NO+2H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,55$ (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,12 (t, 1H, $^2J_{HF} = 55,0$ Hz), 5,30 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 1,88 (s, 3H) ppm.

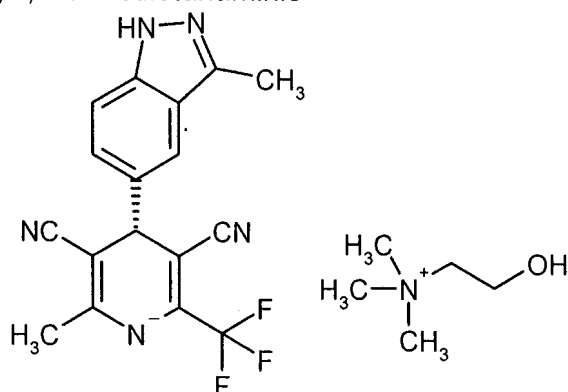
FT-IR (sólido): 3328, 2861, 2169 (CN), 1591, 1512, 1378, 1350, 1280, 1238,

1129, 1089, 1031, 1002, 952, 936, 884, 869, 853, 764, 735 cm^{-1} .

DSC: 176°C (descomposición exotérmica amplia), ΔH -747 J/g.

Ejemplo 33

(4S)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4*H*-piridin-1-
5 uro de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio



A una suspensión de 101 mg (0,30 mmol) de (4S)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 6) en etanol (2,43 ml) en atmósfera de argón se añadieron 52 μl (0,30 mmol) de
10 solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 40 min. Posteriormente, la solución se evaporó, y el residuo se secó al vacío. El precipitado se agitó en 1,5 ml de THF/pentano (9:1 v/v) durante 7 días y después se centrifugó para obtener 70 mg (51% de la t.) del
15 compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,81 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($\text{M-C}_5\text{H}_{14}\text{NO}+2\text{H}$)⁺

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H),

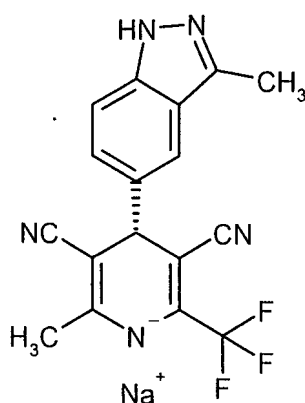
3,10 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3418, 3097, 3021, 2865, 2175 (CN), 1592, 1516, 1486, 1376, 1330, 1283, 1210, 1170, 1150, 1120, 1088, 998, 956, 935, 888, 864, 844, 819, 764, 732, 710, 685 cm^{-1} .

- 5 DSC: 182°C (descomposición exotérmica amplia), ΔH -814 J/g.

Ejemplo 34

(4S)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4H-piridin-1-uro sódico



- 10 A una suspensión de 200 mg (0,583 mmol) de (4S)-2-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 6) en THF (6 ml) en atmósfera de argón se añadieron 612 μl (0,612 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y la mezcla se agitó en una corriente débil de argón durante 3 días a temperatura ambiente. El producto se
- 15 cristalizó mediante la agitación del sólido resultante en agua en una corriente ligera de argón durante otros 3 días hasta sequedad, para obtener 212 mg (100% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($M\text{-Na}+2H$)⁺

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H),

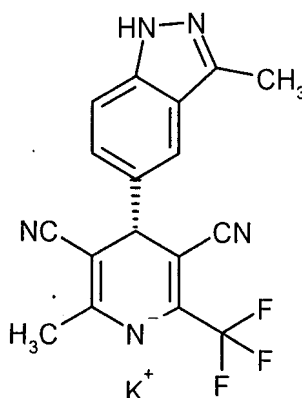
7,25 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3302, 2870, 2183 (CN), 1631, 1587, 1508, 1438, 1378, 1329, 1284, 1205, 1180, 1150, 1125, 1055, 995, 880, 821, 786, 764, 729, 675, 657 cm^{-1} .

- 5 DSC: 227°C (descomposición exotérmica), ΔH -150 J/g.

Ejemplo 35

(4S)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4*H*-piridin-1-uro potásico



- 10 A una suspensión de 60 mg (0,175 mmol) de (4S)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 6) en THF (6 ml) en atmósfera de argón se añadieron 175 μl (0,175 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N y la mezcla se agitó en una corriente débil de argón durante 5 días a temperatura ambiente. El precipitado
- 15 resultante se secó al vacío para obtener 66 mg (100% de la t.) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($M-K+2H$)⁺

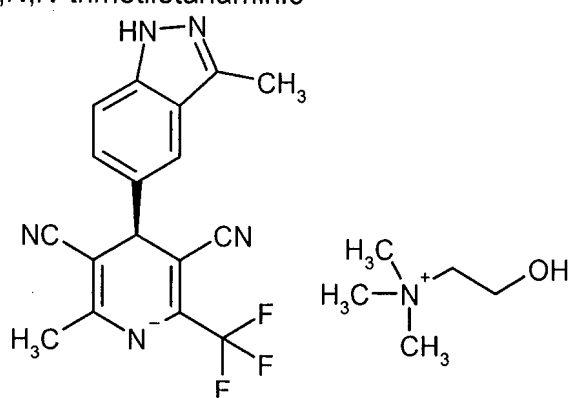
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3296, 2876, 2173 (CN), 1631, 1588, 1510, 1436, 1379, 1330, 1285, 1205, 1180, 1149, 1124, 1054, 996, 882, 821, 786, 764, 729, 704, 665 cm^{-1} .

DSC: 199°C (descomposición exotérmica), ΔH -93 J/g.

5 **Ejemplo 36**

(4*R*)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4*H*-piridin-1-uro de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio



A una suspensión de 100 mg (0,29 mmol) de (4*R*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 5) en etanol (2,1 ml) en atmósfera de argón se añadieron 41 μl (0,29 mmol) de solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 40 min. Posteriormente, la solución se evaporó, y el residuo se secó al vacío. El precipitado se agitó en 1,5 ml de THF/pentano (9:1 v/v) durante 3 días y después se centrifugó para obtener 84 mg (64% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($\text{M-C}_5\text{H}_{14}\text{NO}+2\text{H}$)⁺

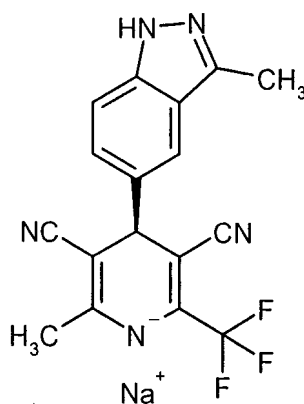
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,56 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,10 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3419, 2867, 2175 (CN), 1592, 1517, 1487, 1377, 1330, 1285,
5 1212, 1171, 1150, 1122, 1095, 999, 956, 935, 864, 819, 764, 732, 710, 688 cm^{-1} .

DSC: 197°C (descomposición exotérmica amplia), ΔH -744 J/g.

Ejemplo 37

(4*R*)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4*H*-piridin-1-
10 uro sódico



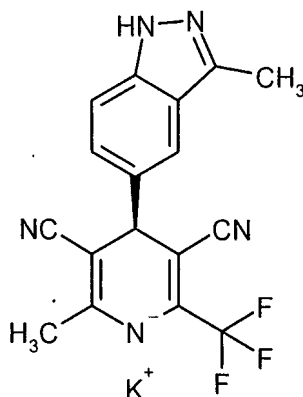
A una suspensión de 41 mg (0,12 mmol) de (4*R*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 5) en THF (1 ml) en atmósfera de argón se añadieron 131 μl (0,13 mmol) de una
15 solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y la mezcla se agitó en una corriente débil de argón durante 5 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se secó al vacío para obtener 44 mg (100% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($M\text{-Na}+2\text{H}$) $^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 38

(4*R*)-3,5-diciano-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-4*H*-piridin-1-uro potásico



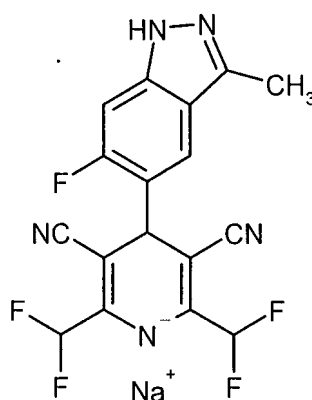
A una suspensión de 39 mg (0,11 mmol) de (4*R*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 5) en THF (2 ml) en atmósfera de argón se añadieron 126 μl (0,12 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 N y la mezcla se agitó en una corriente débil de argón durante 5 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se secó a vacío para obtener 44 mg (100% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 344 ($\text{M-K}+2\text{H}$) $^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 39

3,5-diciano-2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-4*H*-piridin-1-uro sódico



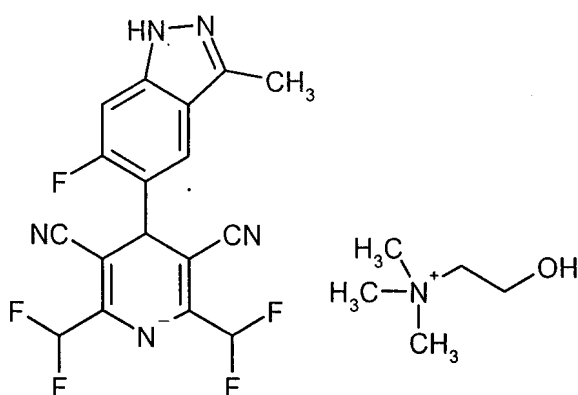
A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de 2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 14) en etanol (0,25 ml) en atmósfera de argón se añadieron 290 μ l (0,29 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y la mezcla se agitó en una corriente débil de argón durante 4 días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se secó al vacío para obtener 110 mg (100% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 1,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 380$ ($M-Na+2H$)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,69$ (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,22 (t, 2H), 4,82 (s, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 40

3,5-diciano-2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-4*H*-piridin-1-uro de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio

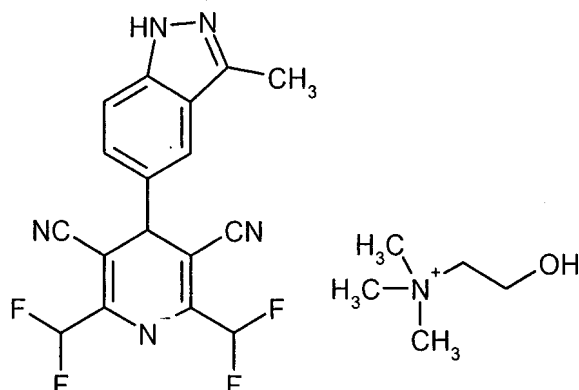


- A una suspensión de 100 mg (0,26 mmol) de 2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 14) en etanol (1,52 ml) en atmósfera de argón se añadieron 47 μ l (0,26 mmol) de una solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Posteriormente, se pasó una corriente débil de argón sobre la mezcla. El precipitado resultante se secó a vacío para obtener 130 mg (100% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido.
- 10 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 380$ ($M-C_5H_{14}NO+2H$)⁺
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,69$ (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,22 (t, 2H), 5,82 (s a, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,11 (s, 9H), 2,44 (s, 3H) ppm.
- 15 FT-IR (sólido): 3388, 2870, 2183 (CN), 1633, 1595, 1525, 1487, 1390, 1360, 1285, 1270, 1123, 1030, 952, 822, 703 cm^{-1} .
- DSC: 171°C (descomposición exotérmica amplia), ΔH -573 J/g.

Ejemplo 41

3,5-diciano-2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-4*H*-piridin-1-uro de

2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio



A una suspensión de 80 mg (0,22 mmol) de 2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 13) en etanol (1,52 ml) en atmósfera de argón se añadieron 31 μ l (0,22 mmol) de una solución de hidrogenocarbonato de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletanaminio (bicarbonato de colina, al 80% en agua) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Posteriormente, se pasó una corriente débil de argón sobre la mezcla. El producto en bruto se trató con THF (1,5 ml) y se agitó durante 2 días en atmósfera de argón. El precipitado resultante se recogió por centrifugación y se secó al vacío para obtener 57 mg (54% de la t.) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 361 ($M-C_5H_{14}NO+2H$)⁺

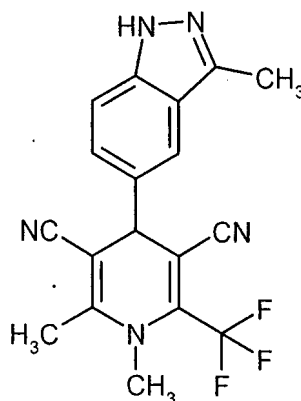
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12,6 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,22 (t, 2H), 5,26 (t, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,82 (m a, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 9H), 2,46 (s, 3H) ppm.

FT-IR (sólido): 3422, 2360, 2183 (CN), 1601, 1524, 1387, 1364, 1275, 1270, 1131, 1032, 1009, 958, 893, 866, 769 cm^{-1} .

DSC: 161°C (descomposición exotérmica amplia), ΔH -779 J/g.

Ejemplo 42

rac-1,2-dimetil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



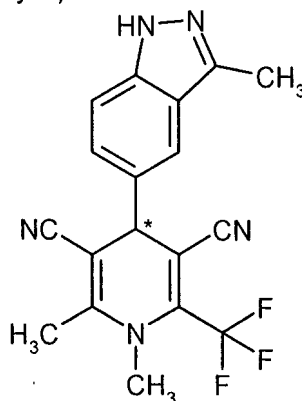
Una solución de 375 mg (1,09 mmol) de 2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 4) en DMF (11,5 ml) se enfrió a 0°C. Se añadieron 534 mg (1,64 mmol) de carbonato de cesio a esta temperatura y después de 15 min se añadieron gota a gota 48 μ l (0,77 mmol) de yoduro de metilo a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda una noche a ta, se añadieron yoduro de metilo adicional (20 μ l) y una pequeña cantidad de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas más antes de que se añadieran agua y metanol. La solución resultante se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) para obtener 75 mg (19% de la t.) del compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 358 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 43 y Ejemplo 44

1,2-dimetil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (*Enantiómero 1 y 2*)



- 5 El compuesto racémico del Ejemplo 42 (74 mg) se separó en los enantiómeros por cromatografía HPLC en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 75:25 v/v; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 43 (*Enantiómero 1*):

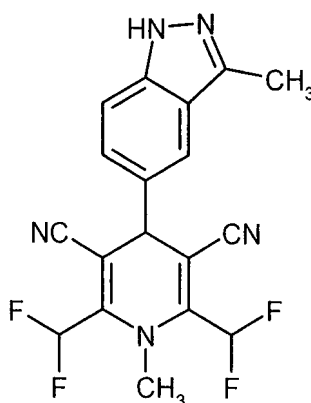
- 10 Rendimiento: 21 mg (pureza química >99%, ee >99%)
 T_r = 6,09 minutos [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 70:30 + TFA al 0,2% + agua al 1%; caudal: 1 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 44 (*Enantiómero 2*):

- 15 Rendimiento: 20 mg (pureza química >99%, ee >95%)
 T_r = 6,65 minutos [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 70:30 + TFA al 0,2% + agua al 1%; caudal: 1 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm].

Ejemplo 45

2,6-bis(difluorometil)-1-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo

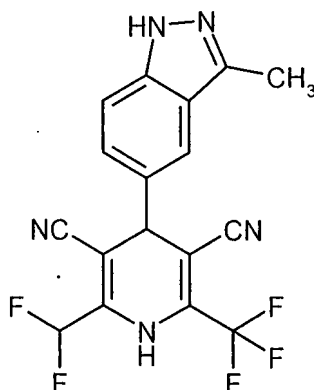


- 5 Una solución de 100 mg (0,277 mmol) de 2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo (Ejemplo 13) en DMF (1,5 ml) se enfrió a 0°C y se añadieron 108 mg (0,33 mmol) de carbonato de cesio a esta temperatura. Después de agitar durante 30 min, se añadieron gota a gota 21 μ l (0,33 mmol) de yoduro de metilo a temperatura ambiente y la
- 10 mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Después de esto, se añadió yoduro de metilo adicional (20 μ l) y la agitación a ta se continuó durante 48 h más. Después se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se purificó directamente por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% isocrática 40:60 v/v) para obtener 12 mg (11% de la t.) del compuesto del título.
- 15 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 376 ($M+H$)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,8 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 46

rac-2-(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-

dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo



Una mezcla de 150 mg (0,936 mmol) de 3-metil-1*H*-indazol-5-carbaldehído (Ejemplo 1A), 273 mg (1,03 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo (Ejemplo 14A), 0,067 ml (1,17 mmol) de ácido acético y 9,3 μ l (0,094 mmol) de piperidina en diclorometano seco (4 ml) que contenía un tamiz molecular de 4 Å se agitó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2-propanol (2 ml) y ácido acético (1 ml) en atmósfera de argón, y se añadieron 510 mg (3,75 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [preparación: A.W. Lutz, Patente de los EE.UU. 3.635.977; C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34**, 42 (1969)]. La solución se agitó a reflujo durante 6 horas. Tras enfriarse, la mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se trató con tolueno (4 ml) que contenía una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico. La solución se agitó a reflujo durante 12 horas más. Tras enfriarse, la mezcla se evaporó de nuevo hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de metanol/agua + TFA

al 0,1%) para obtener 39 mg (11% de la t.) del compuesto racémico del título.

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 1,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 380$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,82$ (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,81 (t, 1H, $^2J_{HF} = 52$ Hz), 4,96 (s, 1H), 2,50 (s,

5 3H) ppm.

B. Evaluación de Actividad Biológica

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención se puede lograr mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la actividad de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos:

Ensayo de la actividad de tirosina quinasa del receptor c-Met (lectura de NADH):

Se usa la proteína c-Met humana recombinante (Invitrogen, Carlsbad, California, USA). Se usa como sustrato para la reacción de la quinasa el péptido KKKSPGEYVNIEFG (JPT, Alemania). Para el ensayo, se pipetea 1 μ l de una solución concentrada 51 veces del compuesto del ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos blancos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 25 μ l de una solución de c-Met (concentración final 30 nM) y piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (Roche

15 Diagnostics, Mannheim, Alemania; concentración final 8 mg/L) en el tampón de ensayo [ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS), 50 mM, pH 7; MgCl₂, 10 mM; albúmina de suero bovino (BSA), 0,01%; Triton X 100, 0,01%; DTT, 2 mM], y la mezcla se incuba durante cinco minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción de la quinasa se inicia mediante la adición de 25 μ l de

25 una solución de trifosfato de adenosina (ATP, concentración final 30 μ M),

sustrato (concentración final 100 μM), dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, concentración final 50 μM) y ditioneitol (DTT, concentración final 2 mM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubaba durante un tiempo de reacción de 100 minutos a 32 °C.

5 Posteriormente, una cantidad del sustrato fosforilado se evalúa mediante la medida de la disminución de fluorescencia de NADH. Por tanto, las emisiones de fluorescencia a 465 nm después de la excitación a 340 nm se miden en un lector de fluorescencia, por *ejemplo* Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza). Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin
10 inhibidor = inhibición del 0%; todos los demás componentes del ensayo pero sin nada de enzima = inhibición del 100%). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayan en la misma placa de microtitulación a nueve concentraciones distintas en el intervalo de 10 μM a 1 nM (10 μM , 3,1 μM , 1,0 μM , 0,3 μM , 0,1 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,003 μM , 0,001 μM ; series de
15 dilución preparadas antes del ensayo a partir de soluciones de reserva 51 veces más concentradas mediante diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración, y se calculan los valores de IC_{50} usando un software propio.

 Algunos valores representativos de IC_{50} se muestran en la Tabla 1 junto
20 con datos correspondientes a un compuesto no fluorado, relacionado estructuralmente, de una técnica anterior (*cf.* el documento WO 2008/071451):

Tabla 1

N.º de Ejemplo	IC ₅₀ [µM]
2	0,006
3	0,006
5	0,012
6	0,012
8	0,009
14	0,026
17	0,011
20	0,027
24	0,028
30	0,021
43	0,009
44	0,008
<i>Ejemplo de Síntesis 4 en el documento WO 2008/071451</i>	0,008

**Ensayo de fluorescencia del tiempo de resolución homogéneo de tirosina
quinasa del receptor c-Met (formato alternativo):**

- 5 Se utiliza el dominio quinasa recombinante N-terminal marcado His6 del c-Met humano (aminoácidos 960-1390), expresado en células de insecto (SF21) y purificado por cromatografía de afinidad Ni-NTA y consecutiva cromatografía de exclusión de tamaño (Superdex 200). Como alternativa se puede usar el c-Met disponible comercialmente (Millipore). Como sustrato para

la reacción de quinasa, se usa el copolímero poli-Glu,Tyr (4:1) biotinado (# 61GT0BLC, Cis Biointernational, Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se pipetea 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto del ensayo en DMSO, en una placa de microtitulación de 384 pocillos negros de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se añaden 2 µl de una solución de c-Met en tampón de ensayo [Hepes/NaOH 25 mM, pH 7,5; MgCl₂ 5 mM; MnCl₂ 5 mM; ditioneitol 2 mM; Tween 20 (Sigma) al 0,1% (v/v); albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v)], y la mezcla se incuba durante 15 minutos a 22 °C para permitir la unión previa del compuesto del ensayo a la enzima antes de que comience la reacción de la quinasa. Después, la reacción de la quinasa se inicia mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM; la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml, la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml ~ 30 nM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incuba durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 22 °C. La concentración de c-Met en el ensayo se ajusta dependiendo de la actividad del lote enzimático y se elige de forma apropiada para mantener al ensayo en un rango lineal; las concentraciones enzimáticas típicas están en el rango de aproximadamente 0,03 nM (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF [estreptoavidina-XLent 40 nM y PT66-Eu-quelato 2,4 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un quelato de europio (Perkin-Elmer)] en una solución acuosa de AEDT [AEDT 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2% (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM, pH 7,5].

La mezcla resultante se incubaba durante una hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinado a la estreptoavidina-XLent y al PT66-Eu-quelato. Posteriormente, una cantidad del sustrato fosforilado se evalúa mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del PT66-Eu-quelato a la estreptoavidina-XLent. Por tanto, se miden las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector HTRF, por ejemplo Rubystar (BMG Lab-technologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se toma como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizan (reacción de la enzima sin inhibidor = inhibición del 0%; todos los demás componentes del ensayo pero sin nada de enzima = inhibición del 100%). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayan en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; series de dilución preparadas antes del ensayo a partir de soluciones de reserva 100 veces más concentradas mediante diluciones seriadas 1:3) por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calculan mediante un ajuste de cuatro parámetros usando un software propio.

Algunos valores representativos de IC₅₀ se muestran en la Tabla 2 junto con datos correspondientes para un compuesto no fluorado, relacionado estructuralmente, de una técnica anterior (cf. documento WO 2008/071451):

Tabla 2

N.º de Ejemplo	IC ₅₀ [µM]
2	0,002
3	0,002
6	0,001
14	0,003
30	0,003
<i>Ejemplo de Síntesis 4 en el documento WO 2008/071451</i>	0,002

Ensayo de Fosfo-c-Met:

Este es un ensayo de tipo ELISA basado en células [Meso Scale
5 Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, USA] usando células tumorales MKN-45
(carcinoma gástrico, adquirido de ATCC) sin estimulación de factores del
crecimiento. Las células se depositaron en un medio de crecimiento total
(10000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos en el día uno. En el día dos,
después de un tratamiento del fármaco de dos horas en un medio libre de
10 suero, las células se lavaron y después se lisaron (60 µl/pocillo usando el
tampón de lisis recomendado por MSD) y se congelaron a -80 °C. También en
el día dos, se bloquearon los sitios no específicos de unión del anticuerpo en
las placas fosfo-Met de MSD con Solución A bloqueante de MSD durante una
noche a 4 °C. En el día tres, los lisados congelados se descongelaron sobre
15 hielo, y se transfirieron 25 µl de lisado a una placa fosfo-Met de MSD, durante

una hora con agitación, después de lavar una vez con tampón salino Tris + Tween 20 al 0,05% (TBST). Después de eliminar las proteínas no unidas, se añade un anticuerpo anti-Met Sulfa-TAG de MSD con una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo (siguiendo el protocolo de MSD) a la placa durante una hora con agitación. La placa se lava después con tampón TBST tres veces antes de añadir tampón de lectura 1x de MSD. La placa se lee después en el equipo Discovery Workstation de MSD. Los datos en bruto, incluyendo los pocillos con un compuesto de referencia 10 μ M (señal mínima), y los pocillos con DMSO sin ningún tratamiento de fármaco (señal máxima), se introducen en el programa Analyze 5 para la determinación de los valores de IC_{50} .

Ensayo de fosfo-c-Met celular:

Las células del adenocarcinoma gástrico humano (MKN45, adquiridas de ATCC) sembradas sobre placas de microtitulación de 384 pocillos (9000 células/pocillo) se incuban en 25 μ l de medio de cultivo completo durante 24 horas a 37 °C con CO₂ al 5%. En el día dos, después de un tratamiento de fármaco de dos horas en un medio reducido en suero que contiene FCS al 0,1%, las células se lavan y se lisan. Los lisados se transfieren a placas de BSA bloqueadas con un anticuerpo de captura de c-Met previamente unido [adquirido de Mesoscale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD, USA] durante una hora con agitación, después de lavar una vez con tampón salino Tris + Tween 20 al 0,05% (TBST). Siguiendo el protocolo de MSD, se añade a la placa el anticuerpo de detección anti-fosfo-c-Met Sulfa-TAG con una concentración final de 5 nM en tampón de dilución de anticuerpo durante una hora con agitación a temperatura ambiente. Después de lavar los pocillos con

tampón Tris, se añade el tampón de lectura 1x, y los pocillos se miden en el Sector Imager 6000 (adquirido de Mesoscale). Los valores de IC_{50} se calculan a partir de las curvas de respuesta de dosis usando un ajuste Marquardt-Levenberg.

5 **Ensayo de proliferación de células tumorales *In-vitro*:**

- El ensayo de proliferación de células tumorales adherentes usado para ensayar los compuestos de la presente invención implica una lectura llamada Cell Titre-Glo desarrollada por Promega [B.A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth", *The Scientist* 2001, 15 (13), 26; S.P. Crouch et al., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88]. La generación de una señal luminiscente corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células activas metabólicamente (proliferantes).
- 15 Las células H460 (carcinoma de pulmón, adquiridas de ATCC) se depositan en placas de 96 pocillos con 3000 células/pocillo en un medio completo con suero de ternera fetal al 10% y se incuban durante 24 horas a 37 °C. 24 horas después de depositarlas, se añaden los compuestos del ensayo con un rango de concentración final de 10 nM a 20 μ M en diluciones seriadas
- 20 en DMSO con una concentración final del 0,2%. Las células se incuban durante 72 horas a 37 °C en un medio de cultivo completo después de la adición del compuesto del ensayo. En el día cuatro, usando un kit de ensayo Promega Cell Titre-Glo Luminescent®, las células se lisan, y se añaden 100 μ l de mezcla de sustrato/tampón a cada pocillo, se mezcla y se incuba a temperatura ambiente
- 25 durante ocho minutos. Las muestras se leen en un luminómetro para

determinar la cantidad de ATP presente en el lisado de células de cada pocillo, que corresponde con el número de células viables en ese pocillo. Los valores leídos en la incubación de 24 horas se restan de los del día 0. Para la determinación de los valores de IC_{50} , se puede usar un análisis de regresión lineal para determinar la concentración de fármaco que proporciona una inhibición del 50% de la proliferación celular usando este formato de ensayo. Este protocolo se puede aplicar a diferentes líneas celulares de interés, que incluyen, pero no se limitan a; CAKI-1, MNK-45, GTL-16, HCC2998, K562, H441, K812, MEG01, SUP15 y HCT116.

10 C. Evaluación de Propiedades Farmacocinéticas

Para la evaluación del perfil farmacocinético (PK) de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los siguientes ensayos:

Farmacocinética después de la administración intravenosa de los compuestos del ensayo:

15 Se anestesiaron ratas Wistar macho (Harlan Laboratories) y se insertó un catéter en la vena yugular de cada rata. Al día siguiente, se administró una dosis definida del compuesto del ensayo en forma de solución mediante una inyección en la vena del rabo. Las muestras de sangre se recogieron del catéter yugular durante las siguientes 24 horas (8-11 puntos temporales). La
20 sangre se centrifuga en tubos de heparina, y cada muestra de plasma se trata con acetonitrilo para precipitar las proteínas. Después de centrifugar, se cuantifica el compuesto del ensayo en el sobrenadante usando un procedimiento de CL-EM/EM. Las concentraciones de plasma determinadas se usan para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, tales como AUC (área
25 bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo), V_{ss} (volumen de

- distribución en condiciones de estado estacionario), C_{max} (concentración más alta del compuesto del ensayo observada en plasma tras su administración), $t_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento total del compuesto del ensayo del plasma). Para el cálculo del aclaramiento en sangre, se determina la sangre para el fraccionamiento de plasma mediante la incubación del compuesto del ensayo en sangre de ratas. Después de la separación del plasma por centrifugación, la concentración en el plasma se determina mediante un procedimiento de CL-EM/EM. Suponiendo que el compuesto del ensayo se absorbe completamente, la biodisponibilidad máxima alcanzable teóricamente
- 5 $F_{max,calc}$ se calcula mediante la ecuación $F_{max,calc} = [1 - CL_{sangre}/Q_h] * 100$, en la que CL_{sangre} es el aclaramiento total en sangre y Q_h es el caudal de sangre hepática en una rata de 4,2 l por hora por kg.

Farmacocinética después de la administración intravenosa de los compuestos del ensayo:

- 15 Se anestesiaron ratas Wistar macho (Harlan Laboratories) y se insertó un catéter en la vena yugular de cada rata. Al día siguiente, se administró peroralmente una dosis definida del compuesto del ensayo. Las muestras se recogieron por el catéter yugular durante las siguientes 24 horas (8-11 puntos temporales). La sangre se centrifuga en tubos de heparina y cada muestra de
- 20 plasma se trata con acetonitrilo para precipitar las proteínas. Después de centrifugar, se cuantifica el compuesto del ensayo en el sobrenadante usando un procedimiento de CL-EM/EM. Las concentraciones de plasma determinadas se usan para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, tales como AUC (área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo), V_{ss} (volumen
- 25 de distribución en condiciones de estado estacionario), C_{max} (concentración

más alta del compuesto del ensayo observada en plasma tras su administración), $t_{1/2}$ (vida media) y F (biodisponibilidad). La fracción de la dosis absorbida ($f_{abs,calc}$) se calcula mediante la ecuación $f_{abs,calc} = [F/F_{máx,calc}] * 100$, en la que F es la biodisponibilidad determinada después de la administración peroral y $F_{máx,calc}$ es la biodisponibilidad máxima alcanzable teóricamente considerando el aclaramiento en sangre determinado y suponiendo que el compuesto del ensayo se absorbe completamente.

Ensayo de permeabilidad de Caco-2:

La penetración *in vitro* de un compuesto del ensayo a través de una monocapa de células Caco-2 es un sistema de ensayo bien establecido para predecir la permeabilidad desde el tracto gastrointestinal [cf. P. Artursson y J. Karlsson: Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells, *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885 (1991)]. La permeabilidad de los compuestos de la presente invención en tales células Caco-2 se determinó como se describe a continuación:

Las células caco-2 humanas (ACC N.º 169, DSMZ, German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Alemania) se siembran en placas de inserción de 24 pocillos y se dejan crecer durante 14-16 días. Para los estudios de permeabilidad, los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y se diluyen a la concentración de ensayo final de 2 μ M con tampón de transporte [Solución Salina Tamponada de Hank, Gibco/Invitrogen, suplementada adicionalmente con glucosa (concentración final 19,9 mM) y HEPES (concentración final 9,8 mM)]. Para determinación de la permeabilidad apical a vasolateral (P_{app} A-B), la solución de compuesto del ensayo se añade al

lado apical de la monocapa celular y el tampón de transporte se añade al lado basolateral de la monocapa; para determinación de la permeabilidad basolateral a apical (P_{appB-A}), el compuesto del ensayo se añade al lado basolateral de la monocapa celular y el tampón de transporte al lado apical de la monocapa. Se toman muestras del compartimento donante al principio del experimento para confirmar el equilibrio de masas. Después de una incubación de 2 h a 37°C, se toman muestras de ambos compartimentos. Las muestras se analizan por CL-EMS/EM, y se calculan los coeficientes de permeabilidad aparente. Se ensaya la permeabilidad de Amarillo Lucifer en cada monocapa celular para asegurar la integridad de la monocapa celular, y se determina la permeabilidad de Atenolol (marcador de baja permeabilidad) y Sulfasalazina (marcador de excreción activa) para cada lote como control de calidad.

Los resultados representativos de estos ensayos se muestran en la Tabla 3 junto con los datos correspondientes para un compuesto no fluorado, estructuralmente relacionado, de una técnica anterior (cf. documento WO 2008/071451):

110

Tabla 3

N.º de Ejemplo	Permeabilidad $P_{app}A-B$ en Caco-2 [nm/s]	PK <i>in vivo</i> , admin. intravenosa en rata		PK <i>in vivo</i> , admin. peroral en rata		Fracción absor- bida
		CL_{sangre} [L/h*kg]	$F_{max,calc}$ [%]	AUC_{norm} [kg*h/L]	F [%]	$f_{abs,calc}$ [%]
3	164	3,14	25	0,16	33	131
6	311	1,68	60	0,70	62	104
7	220	1,60	62	0,69	68	109
12	187	0,79	81	1,1	48	59
13	393	0,17	96	6,16	70	73
14	271	0,28	93	4,73	62	67
15	169	0,23	95	3,87	63	66
19	176	2,19	48	0,33	40	84
<i>Ejemplo de Síntesis 4 en el documento WO 2008/071451</i>	124	3,25	23	0,052	9	39

[para el significado y, donde sea aplicable, el cálculo de los parámetros de PK, véanse las descripciones de ensayos anteriores; AUC_{norm} = valor de AUC normalizado en dosis y peso corporal (AUC dividida por dosis por kg de peso corporal)].

Datos de permeabilidad adicionales para compuestos de la presente invención se muestran a continuación en la tabla 4:

Tabla 4

N.º de Ejemplo	Permeabilidad P _{app} A-B [nm/s] en Caco-2
16	226
20	200
24	202
25	290
26	348
30	220
42	388

Aunque la presente invención se ha desvelado con referencia a realizaciones específicas, está claro que se pueden idear otras realizaciones y variaciones de la presente invención por otros expertos en la materia sin apartarse del ánimo y alcance verdaderos de la presente invención. Se pretende que las reivindicaciones sean interpretadas de forma que incluyan todas las realizaciones y variaciones equivalentes.

10 D. Ejemplos relativos a Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución intravenosa estéril:

Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención se puede preparar usando agua inyectable estéril y ajustando el pH

si fuera necesario. La solución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra en forma de una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos.

Polvo liofilizado para administración intravenosa:

- 5 Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100–1000 mg del compuesto deseado de la presente invención en forma de polvo liofilizado, (ii) 32–327 mg/ml de citrato sódico y (iii) 300–3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable, estéril o con dextrosa al 5% hasta una concentración de 10 to 20 mg/ml, que se diluye
- 10 adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% a 0,2 a 0,4 mg/ml y se administra bien como bolo intravenoso o bien como infusión intravenosa durante 15–60 minutos.

Suspensión intramuscular:

- La siguiente solución o suspensión se puede preparar para inyección
- 15 intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención; 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica; 4 mg/ml de TWEEN 80; 9 mg/ml de cloruro sódico; 9 mg/ml de alcohol bencílico.

Cápsulas de cáscara dura:

- 20 Se preparan un gran número de cápsulas unitarias mediante el relleno de cápsulas de dos piezas estándar de gelatina dura, cada una con 100 mg de ingrediente activo pulverizado, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda:

- 25 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible como

el aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contengan 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se
 5 puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.

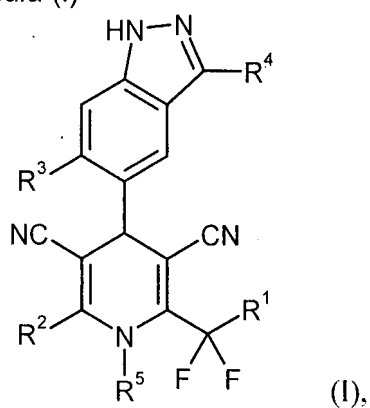
Comprimidos:

Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales, de tal forma que la dosificación unitaria sea 100 mg de
 10 ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar su sabor agradable, mejorando el agrado y estabilidad, o retardando absorción.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en la que

R^1 es hidrógeno, fluoro, metilo o etilo,

R^2 es metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R^3 es hidrógeno o fluoro,

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,

10 y

R^5 es hidrógeno o metilo,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la
15 que

R^5 es hidrógeno,

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en la
20 que

R¹ es hidrógeno o fluoro,
o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 ó 3,
5 en la que

R¹ es hidrógeno o fluoro,
R² es metilo o difluorometilo,
R³ es hidrógeno o fluoro,
R⁴ es hidrógeno o metilo,

10 y

R⁵ es hidrógeno,
o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, 2, 3 ó 4,
15 en las que el compuesto se selecciona entre grupo que consiste en

rac-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-
dicarbonitrilo;

(4*R*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-
dicarbonitrilo;

20 (4*S*)-2-metil-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-
dicarbonitrilo;

rac-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-
dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

(4*R*)-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-

25 dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

(4S)-2-(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

2,6-bis(difluorometil)-4-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

- 5 2,6-bis(difluorometil)-4-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

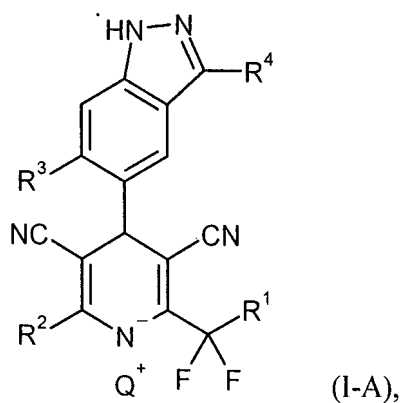
y

rac-4-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo;

10

o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Una sal de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 de fórmula (I-A)



- 15 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en las Reivindicaciones 1 a 5,

y

Q^+ es un catión de metal alcalino o de amonio cuaternario,

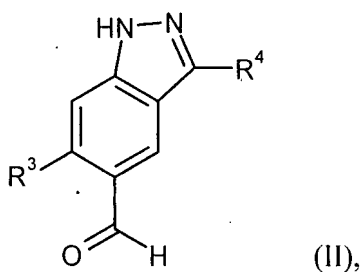
o un hidrato o solvato de la misma.

7. La sal de fórmula (I-A) de acuerdo con la Reivindicación 6, en la que Q^+ es un catión sódico o potásico o un catión 2-hidroxietiltrimetilamonio (colina), o un hidrato o solvato de la misma.

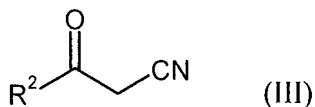
5

8. La sal de fórmula (I-A) de acuerdo con la Reivindicación 6 ó 7, en la que Q^+ es un catión 2-hidroxietiltrimetilamonio (colina), o un hidrato o solvato de la misma.

10 9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según se define en las Reivindicaciones 1a 5, y/o una sal de fórmula (I-A), según se define en las Reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque un indazolil aldehído de fórmula (II)



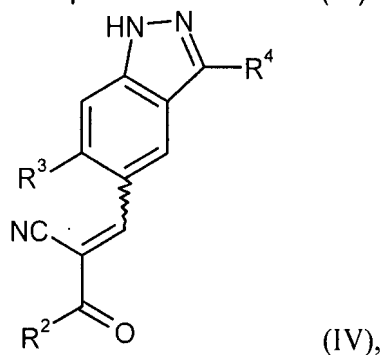
15 en la que R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las Reivindicaciones 1 a 5, se hace reaccionar primero con un cetónitrilo de fórmula (III)



o un enolato sódico del mismo, en la que R^2 tiene el significado indicado en las Reivindicaciones 1 a 5, en presencia de un ácido, una combinación ácido/base y/o un agente

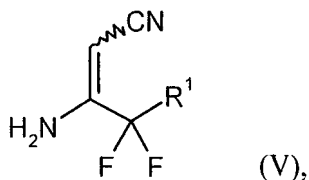
20

deshidratante para dar un compuesto de fórmula (IV)



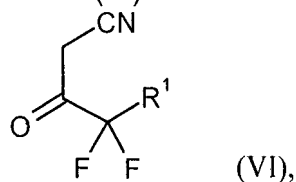
en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las Reivindicaciones 1 a 5,

- 5 y el último se condensa después bien con un enamionitrilo de fórmula (V)



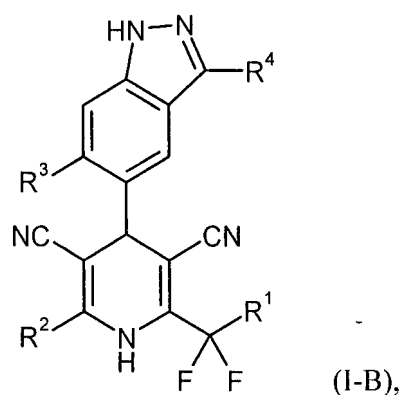
en la que R^1 tiene el significado indicado en las Reivindicaciones 1 a 5,

o bien con un cetónitrilo de fórmula (VI)



- 10 en la que R^1 tiene el significado indicado en las Reivindicaciones 1 a 5,
 en presencia de una fuente de amoniaco tal como acetato de amonio para dar
 el compuesto de fórmula (I-B)

77a



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las Reivindicaciones 1 a 5,
opcionalmente seguido por

- 5 [A] N-metilación de la dihidropiridina empleando un compuesto de fórmula (VII)

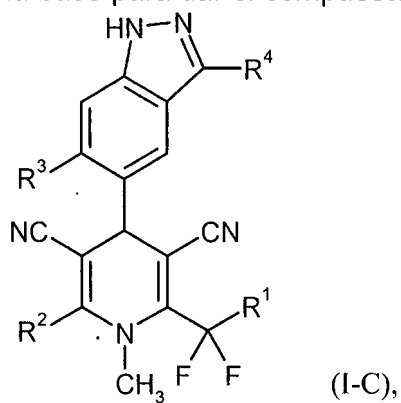


en la que

X representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, triflato, tosilato o sulfato,

10

en presencia de una base para dar el compuesto de fórmula (I-C)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en las Reivindicaciones 1 a 5,

o

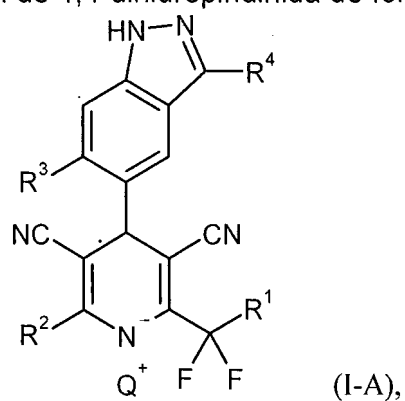
[B] formación de una sal de dihidropiridina mediante tratamiento con un agente de fórmula (VIII)



5 en la que Q^+ tiene el significado indicado en las Reivindicaciones 6 a 8, y

Z^- representa un anión básico tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato,

para obtener la sal de 1,4-dihidropiridinida de fórmula (I-A)



10

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados indicados en las Reivindicaciones 1 a 5 y Q^+ tiene el significado indicado en las Reivindicaciones 6 a 8,

y opcionalmente seguido, cuando sea apropiado, por (i) separación de los
 15 compuestos (I-B) e (I-C) en sus respectivos enantiómeros, usando preferentemente procedimientos cromatográficos, y/o (ii) conversión de los compuestos (I-B) e (I-C) o las sales (I-A) en sus respectivos hidratos o solvatos mediante el tratamiento con los disolventes correspondientes.

10. Un compuesto, según se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, para el tratamiento o prevención de enfermedades.
- 5 11. El uso de un compuesto, según se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o de una sal, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular.
- 10 12. El uso de la Reivindicación 11, en la que el trastorno proliferativo celular es cáncer.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal, según se define
15 en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, o un hidrato o solvato de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20
15. La composición farmacéutica de la Reivindicación 14, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antitumoral.
16. La composición farmacéutica, según se define en cualquiera de las
25 Reivindicaciones 13 a 15, para el tratamiento o prevención de un trastorno

proliferativo celular.

17. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos, según se definen en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o de una o más sales, según se definen en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, o de una composición farmacéutica, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15.

10

18. El procedimiento de la Reivindicación 17, en el que el trastorno proliferativo celular es cáncer.

19. El procedimiento de la Reivindicación 18, en el que el cáncer es un cáncer de la mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza o cuello, del tiroides, del paratiroides, o es una metástasis distante de un tumor sólido.

20. El procedimiento de la Reivindicación 18, en el que el compuesto, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o la sal, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8, o la composición farmacéutica, según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, se administra junto con cirugía o terapia de radiación.

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3,5-diciano-4-(1*H*-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina fluoro-sustituídos que tienen
5 actividad inhibidora de tirosina quinasa de proteínas, a un procedimiento para la aplicación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o de afecciones mediadas por c-Met, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

COLOMBIA

The Undersigned Juan Pedro Vallejo López, adult and living in Madrid, Spain, in my position of legal Representative of the company **Bayer Pharma Aktiengesellschaft** with headquarters Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE which was initially incorporated in Germany, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No.

issued in

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Juan Pedro Vallejo López is authentic: that signer is legal representative of

Bayer Pharma Aktiengesellschaft

and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Germany.

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.

Granted and signed, at Madrid, on August 22, 2011

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro Vallejo López, mayor de edad y residente en Madrid, España, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Pharma Aktiengesellschaft** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE, y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

DNI

expedido en

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Juan Pedro Vallejo López es auténtica: que el firmante es representante legal de

Bayer Pharma Aktiengesellschaft

que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado Madrid, el August 22 de 2011.

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

LEGITIMACIÓN.- Yo, MIGUEL ANGEL RODRIGUEZ GARCIA, Notario de Madrid, LEGITIMO la firma y rúbrica que antecede de D. JUAN PEDRO VALLEJO LOPEZ quien declara y reconoce como suyas las indicadas firma y rúbrica estampadas en el presente documento, del cual ha quedado constancia mediante acta autorizada por mí conforme al artículo 207 del Reglamento Notarial el día 07-09-11 bajo el número de orden de mi Protocolo.- En Madrid, a 07-09-11.-
1234 - DOY FE.-

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

NIHIL PRIUS FID
A13145

FE PÚBLICA
NOTARIAL



[Handwritten signature]

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Miguel Ángel Rodríguez García**
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

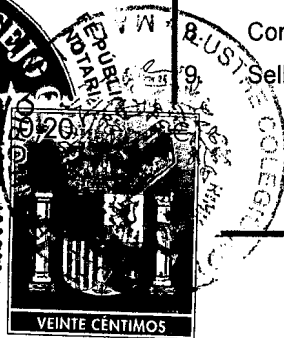
CERTIFICADO

5. En Madrid
6. El **11 . noviembre . 2011**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
- Con el número **91891**

9. Sello / timbre: *[Handwritten mark]* 10. Firma

[Handwritten signature]
Don Adolfo Pries Picardo

Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT			
(72) Inventor(es): MICHELS, Martin; FOLLMANN, Markus; VAKALOPOULOS, Alexandros; ZIMMERMANN, Katja; TEUSCH, Nicole; LOBELL, Mario; BIERER, Donald; ENGEL, Karen; KISSEL, Maria			
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS			
Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	09172304.9	06/10/2009	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06/05/12		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 14 - 04 - 11	
Fecha de presentación de la solicitud: 01 - 10 - 10		No. Publicación WO 2010/042368 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/064648			
(54) Título: DERIVADOS DE 3,5-DICIANO-4-(1H-INDAZOL-5-IL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA FLUORO-SUSTITUIDOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS MISMOS			
Resumen: La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina fluo- tuidos que tienen actividad inhibidora de tirosina quinasa de proteínas, a un procedimiento para la aplicación de los mismos y al uso de nos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o de afecciones mediadas por c-Met, en particular cáncer y otros trastor- terativos.			
CONTINUA AL RESPALDO			

726

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante (s): **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es) **MICHELS, Martin; FOLLMANN, Markus; VAKALOPOULOS, Alexandros; ZIMMERMANN, Katja; TEUSCH, Nicole; LOBELL, Mario; BIERER, Donald; ENGEL, Karen; KISSEL, Maria**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		09172304.9		03/10/2009		EP

(85) Fecha inicio fase nacional: **06/05/12**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **01 - 10 - 10**

No. de solicitud **PCT/EP2010/064648**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14 - 04 - 11** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2010/042368 A1**

(54) Título: **DERIVADOS DE 3,5-DICIANO-4-(1H-INDAZOL-5-IL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIDROPIRIDINA FLUORO-SUSTITUIDOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS MISMOS**

 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:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09172304.9	(32) Fecha 06/10/2009	(33) País EP
		(72) Inventor(es) MICHELS, Martin; FOLLMANN, Markus; VAKALOPOULOS, Alexandros; ZIMMERMANN, Katja; TEUSCH, Nicole; LOBELL, Mario; BIERER, Donald; ENGEL, Karen; KISSEL, Maria	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional 06/05/12 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01 - 10 -10 No. de solicitud PCT/EP2010/064648		(87) Publicación Internacional Fecha: 14 - 04 - 11 N° publicación: WO 2010/042368 A1	
(54) Titulo: DERIVADOS DE 3,5-DICIANO-4-(1H-INDAZOL-5-IL)-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIIDROPIRIDINA FLUORO-SUSTITUIDOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO DE LOS MISMOS			

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3,5-diciano-4-(1H-indazol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina fluoro-sustituidos que tienen actividad inhibidora de tirosina quinasa de proteínas, a un procedimiento para la aplicación de los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-Met o de afecciones mediadas por c-Met, en particular cáncer y otros trastornos proliferativos.

228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0030211
		Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 15:11:10

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467320033	27/03/2012	6.500.000.00

*** 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. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC1 / GP=010 / 064648*

F SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-051569- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:37:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

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 27 de 2012 - 15:11:12

729

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0030219
		Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 15:11:10

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA	NI 800.020.909
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467320033	27/03/2012	6.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC1/EP20101064648*

Expediente:
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-051569-00000-0000
Fecha: 2012-03-27 16:37:08 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMIS
---	-------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-051569- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:37:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	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 ☐	